

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Erfahrungen mit der Bilanzmethode und dem
Calciuminfusionstest nach Nordin & Fraser bei
Calciumstoffwechselstörungen, vorwiegend bei
Calcipenischen Osteopathien.**

Anhang;

Serum-Calciumbestimmungen bei gesunden Personen;
ein Vergleich von vier verschiedenen Methoden.

Inauguraldissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von Hanna Helms
aus Traisa bei Darmstadt**

Marburg 1968

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. A. Martini

**Erfahrungen mit der Bilanzmethode und dem
Calciuminfusionstest nach Nordin & Fraser bei
Calciumstoffwechselstörungen, vorwiegend bei
Calcipenischen Osteopathien.**

Anhang;

Serum-Calciumbestimmungen bei gesunden Personen;
ein Vergleich von vier verschiedenen Methoden.

Inauguraldissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von Hanna Helms
aus Traisa bei Darmstadt**

Marburg 1968

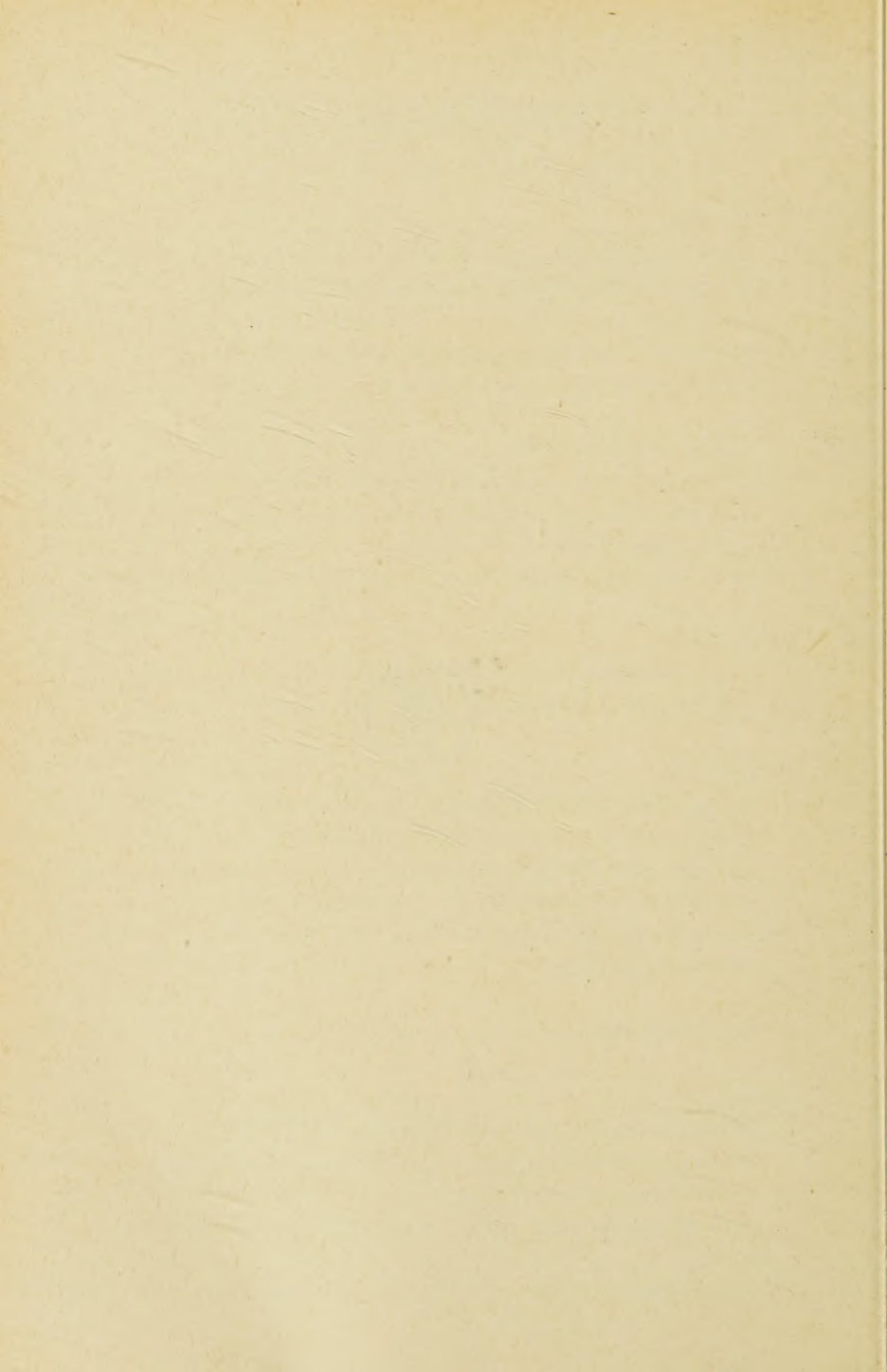
Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 9. 7. 1968
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent: Prof. Dr. med. H. Sauer
Correferent: Prof. Dr. med. G.A. Martini



Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG	
1) Anlaß und Aufbau der Arbeit	1
2) Daten zum Calciumstoffwechsel bei gesunden Personen	3
3) Ansichten verschiedener Autoren zum Calcium- stoffwechsel bei Osteoporose	7
II. MATERIAL UND METHODEN	
1) Übersicht über die untersuchten Patienten	10
2) Allgemeines zur Methodik	12
3) Calciumbilanzen	13
4) Calciuminfusionstests nach NORDIN u. FRASER	13
III. ERGEBNISSE	
1) Calciumbilanzen	17
2) Calciuminfusionstests	41
IV. DISKUSSION	
1) Zusammenfassende Bemerkungen zu den Ergebnissen ...	67
2) Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei der Durch- führung der Untersuchungen	71
3) Phosphatstoffwechsel bei Calciumbilanzen	76
4) Calciumausscheidung im Stuhl bei Calciuminfusionen	76
5) Schlußfolgerungen	77
V. ZUSAMMENFASSUNG	78
VI. ANHANG	
1) Normalbereiche der angeführten Laborwerte an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg	81
2) Serum-Calciumbestimmungen bei 100 gesunden Personen; ein Vergleich von vier verschiedenen Methoden	81
VII. LITERATURVERZEICHNIS	88



I. EINLEITUNG

1) Anlaß und Aufbau der Arbeit

In der klinischen Praxis gibt es Krankheitsfälle, bei denen einzelne Parameter - Beschwerden, Röntgen- oder biochemische Befunde - auf eine Calciumstoffwechselstörung hinweisen. Eine exakte Diagnose ist aber ohne zusätzliche Untersuchungen nicht zu stellen.

Es sind hauptsächlich zwei Anlässe, bei denen der Wunsch nach einfachen und zuverlässigen diagnostischen Hilfsmitteln besteht: (1) die Differentialdiagnose einer röntgenologisch festgestellten calcipenischen Osteopathie und (2) die Frage, ob trotz negativem Röntgenbefund ein Calciummangel besteht, die sich bei bestimmten Erkrankungen immer wieder stellt.

Zu (1): Bei einer Röntgenaufnahme des Skelets, die routinemäßig oder wegen klinischer Beschwerden erfolgte, wird lokalisiert oder generalisiert eine verminderte Kalkdichte des Knochens festgestellt (was zu einer erweiterten Röntgenuntersuchung des Skelets Anlaß gibt): wenn keine Stoffwechselstörung oder längere Immobilisierung als ursächliche Erklärung heranzuziehen ist, spricht man bei jüngeren Patienten, bei denen ein solcher Befund seltener ist, von primärer Osteoporose (NORDIN (42)). Für Patienten jenseits des 5. Lebensjahrzehntes hat sich der Begriff "Altersosteoporose" eingebürgert, bei Frauen nach der Menopause spricht man von postmenopausischer Osteoporose und sieht dabei in der hormonalen Umstellung einen kausalen Faktor, ohne daß es eine einheitliche Vorstellung über diese Zusammenhänge gibt. KROKOWSKI (1964) lehnt den letztgenannten Begriff ab, den er aufgrund seiner Untersuchungen als Folge der Fehlinterpretation von zwei Röntgenzeichen ansieht (26). Man kann bei älteren Patienten eine pathologische Osteoporose von der bis zu gewissem Grade physiologischen Knochenatrophie unterscheiden, die Grenzen sind in der Praxis jedoch nicht genau festzulegen. Eine schwere röntgenologische Osteoporose mit klinischen Symptomen wird allgemein als Krankheit angesehen, die der Behandlung bedarf. Nicht selten liegt gleichzeitig eine osteomalazische Beteiligung bzw. eine Misch-

form beider Knochenerkrankungen vor (BARTELHEIMER (4), HAAS (15)). Über die Ursachen der genannten Osteoporoseformen bestehen noch immer unterschiedliche Ansichten (59)¹⁾, doch ist in den letzten Jahren die Theorie des Calciummangels wieder stark in den Vordergrund gerückt, vor allem durch die Untersuchungen von NORDIN u. Mitarb. (40; 7). Damit wendet sich das Interesse bei osteoporotischen oder osteoporoseverdächtigen Patienten ihren Nahrungsgewohnheiten zu und es liegt der Versuch nahe, die Frage einer Calcium-Mangelernährung im Einzelfall durch eine gezielte Bilanzuntersuchung zu klären und im Fall eines diätetischen Calciummangels die Reaktion auf eine therapeutische Calciumzufuhr zu verfolgen. Diese Überlegungen, besonders die Frage, wie weit eine einfache Calciumbilanz ein Instrument zur therapeutischen Forschung sein könnte, waren der Anlaß für die Bilanzuntersuchungen bei Patienten mit Osteoporose und auch bei solchen mit nachgewiesenem Calciummangel bei anderen Krankheiten.

Zu (2): Neben der "primären" praesenilen oder senilen Osteoporose gibt es Erkrankungen, die erfahrungsgemäß oft mit Knochenstoffwechselstörungen einhergehen, die als sekundäre Osteoporose bezeichnet werden, aber ebenfalls häufig als Mischform, malazische Osteoporose oder Osteoporomalazie, vorliegen. Zu den wichtigsten Krankheiten dieser Art gehören die Malabsorptionssyndrome, CUSHING-Syndrom und längere Steroidmedikation, Leberzirrhose, Hyperthyreose, längere Immobilisierung bei konsumierenden Erkrankungen und der Diabetes mellitus (?) (NORDIN 1963; BOUR u. Mitarb. 1963). In diesen Fällen ist die Grundkrankheit bekannt, eine Osteopathie aber oft noch nicht zu beweisen. Da Knochenveränderungen diffuser Art röntgenologisch erst in fortgeschrittenem Stadium erkennbar werden (Reduktion der Knochendichte um mindestens 30 %), besteht auch hier das Bedürfnis nach feineren Hilfsmitteln, um eine Frühdiagnose (und -therapie) zu ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Untersuchungsmethoden

¹⁾ "Mineral or Matrix?"; Leitartikel in: Lancet 1: 538, 1963

angewendet, die ohne wesentliche Belästigung der Patienten Aufschluß über den Calciumstoffwechsel geben: die Calciumbilanz und der Calciuminfusionstest. Dabei sollte eine kritische Beurteilung der Methoden angesichts der gegebenen Möglichkeiten erfolgen.

Das Patientengut war gemischt; gemeinsam war bei allen Erkrankten eine Störung des Calciumstoffwechsels. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten wies röntgenologische Zeichen eines Kalkmangels im Skelet auf, meistens in Form der verminderten Kalkdichte, allgemein als radiologische Osteoporose oder calcipenische Osteopathie (BARTELHEIMER) bezeichnet, deren Art mit Hilfe des Calciumbelastungstests und blutchemischer Analysen weiter abzugrenzen war.

Zunächst wurden etwa ein Jahr lang (von September 1964 bis Juli 1965) Calciumbilanzen durchgeführt, deren technische Einzelheiten unten beschrieben sind. Gleichzeitig wurden Calciuminfusionstests nach NORDIN u. FRASER 1956 (39) bei fraglichen Knochenerkrankungen und Fällen noch undifferenzierter radiologischer Osteoporose herangezogen. Die Calciumbilanzen wurden dann wegen der geringen diagnostischen Ausbeute im Vergleich zum erforderlichen Aufwand und den möglichen Fehlerquellen in der bisherigen Weise aufgegeben und nur noch im Zusammenhang mit dem Calciuminfusionstest als "abgekürzte Calciumbilanz" (HAAS 1966) durchgeführt, wobei im Gegensatz zu dem Vorschlag von HAAS in der Mehrzahl der Fälle auch die fäkale Calciumausscheidung über einige Tage kontrolliert wurde. Die Ergebnisse beider Untersuchungen wurden im Zusammenhang mit dem klinischen Krankheitsbild und den röntgenologischen und Laborbefunden interpretiert.

2) Daten zum Calciumstoffwechsel bei gesunden Personen

Von den rund 1400 g Calcium eines 70 kg schweren Menschen befinden sich rund 99 % in den Knochen und nur 1 % in den Weichteilen (BORLE, 8). Der tägliche Calciumbedarf ändert sich nach Alter, Geschlecht und besonderen Anforderungen wie Schwangerschaft und Laktation; entsprechend sind die Angaben über den täglichen Minimalbedarf unterschiedlich. Nach BORLE (8) beträgt er mit Ausnahme spezieller Anforderungen

500 - 800 mg täglich. Von der Welt-Gesundheits-Organisation waren 450 mg als ausreichend angesehen worden¹⁾; NORDIN legt in einer Antwort darauf dar, daß zwar bei größeren Bilanzuntersuchungen normaler Männer im Durchschnitt bei 450 mg Calcium ein Gleichgewicht zu erreichen ist, daß aber der Variationskoeffizient 25 % beträgt, so daß bei dieser Calciumzufuhr für a l l e nur 75 % genügend Calcium erhalten würden (41). Auch MALM²⁾ fand bei Langzeit-Bilanzuntersuchungen unter einer Calciumzufuhr von 450 mg pro Tag, daß 3 von 26 Männern unfähig waren, sich an diese niedrige Zufuhr anzupassen und daß ihre Bilanz negativ blieb. Einige der übrigen adaptierten sich erst nach bis zu 252 Tagen. Nach jüngeren Angaben von NORDIN 1966 (44) brauchen Gesunde durchschnittlich 17,5 mg Calcium pro kg Körpergewicht täglich, Osteoporotiker 21,5 mg; ältere Menschen (über 60 Jahre) brauchen weniger als jüngere. Im allgemeinen werden 1000 mg Calcium täglich bei gesunden Personen ohne besondere Anforderungen für die Diät empfohlen, diese Menge ist in einer gemischten europäischen Nahrung enthalten.

Bei einer oralen Calciumaufnahme von 1000 mg werden nach einem Schema von NORDIN (42) etwa 700 mg täglich im Stuhl ausgeschieden, die Netto-Resorption (= Differenz zwischen oral aufgenommenen und fäkal ausgeschiedener Calciummenge) beträgt demnach $300/1000 = 30\%$. Mit den Verdauungssäften werden täglich etwa 300 mg Calcium in den Darm sezerniert, die tägliche Gesamtresorption im Darm beträgt etwa 600 mg Calcium, diese Menge setzt sich aus Nahrungscalcium und endogen sezerniertem Calcium zusammen. Der absolute Resorptionsanteil beträgt also in diesem Schema $600/1300 = 46\%$. Die Angaben über die endogene Calciumsekretion schwanken (BORLE, 8), da die Bestimmung schwierig ist: aus der Verabreichung von Calciumisotopen in der Diät oder i.v. können nur bedingt Schlußfolgerungen gezogen werden, da bei diesen Versuchen weder das gebundene, nicht reabsorbierbare, noch das ausgeschiedene und reabsorbierte Calcium zur Berücksichtigung kommen (BORLE). Nach 52 Untersuchungen von HEANEY & SKILLMAN 1964 (20) an 33

¹⁾ zit. v. NORDIN (41)

²⁾ zit. v. EKBOM & HED (12)

Patienten betrug das endogene fäkale Calcium 130 ± 47 mg pro Tag. Die Autoren fanden, daß etwa 15 % der totalen intestinalen Calciumsekretion nicht reabsorbierbar war; unter Berücksichtigung dieser nicht reabsorbierbaren Fraktion betrug die intestinale Calciumsekretion durchschnittlich 194 ± 73 mg pro Tag. Es fand sich keine Beziehung zu Alter, Geschlecht, diätetischer Calciumzufuhr, Kalorienzufuhr, Urin-Calcium oder Plasma-Calcium, aber eine schwache Beziehung zur Körperoberfläche und zum Gewicht.

Die intestinale Calciumresorption, die vor allem im Duodenum und oberen Dünndarm stattfindet, wird durch verschiedene Faktoren (u.a. Vitamin D und Parathormon) gefördert oder behindert (u.a. Phytinsäure, Oxalsäure, gestörte Fettresorption). Bei der Calciumausscheidung über die Niere wird 95 - 99 % des filtrierte Calcium reabsorbiert (BORLE; NORDIN 1963). Die tubuläre Reabsorption wird u.a. gehemmt durch Mangel an Parathormon, verschiedene Komplexbildner, osmotische Diuretica, Stoffwechselinhibitoren und Immobilisierung. Diese Faktoren bewirken also eine verstärkte Calciumausscheidung. Die tubuläre Reabsorption wird erhöht u.a. durch Parathormon, Östrogen, Androgen, Nahrung mit niedrigem Ca/P-Verhältnis und bei Steatorrhoe (BORLE). Die Calciumkonzentration im Harn stellt innerhalb gewisser Grenzen eine individuelle Konstante dar, deren Veränderung mit der täglichen Calciumaufnahme in Zusammenhang steht (KNAPP 1948). Nach NORDIN schwankt die Harnausscheidung von Calcium bei normaler westlicher Ernährung zwischen 50 und 200 mg (1 - 4 mg/kg) in 24 Stunden; sie kann gelegentlich bei anscheinend gesunden Personen auch viel höher sein (KNAPP), allerdings selten über 400 mg pro 24 Stunden (60)¹⁾. Bei Erwachsenen mit ausgeglichener Calciumbilanz ist das im Urin ausgeschiedene Calcium gleich dem enteral resorbierten (60). Die Calciumausscheidung im Urin steigt in der Größenordnung von 150 auf 250 mg täglich an bei einer Erhöhung der täglichen Calciumzufuhr von 500 auf 2000 mg (60). Andererseits wird die Calciumausscheidung im Urin unter calciumarmer Diät bei gesunden Personen schon nach einem oder

¹⁾ "Hypercalciuria"; Leitartikel in: Brit. Med. J. 1: 671-2, 1965

wenigen Tagen deutlich reduziert. Nach HAAS wird eine Urin-calciumausscheidung von über 150 mg täglich unter calcium-
armer Diät (etwa 150 mg Calcium pro Tag drei Tage vor Un-
tersuchungsbeginn) als Hypercalciurie bezeichnet; sie soll,
wenn kein tubulärer Nierenschaden vorliegt, ein Hinweis auf
verminderte Calciumavidität des Skelets sein (HAAS 1966) und
wird bei Osteoporose und malignen, destrukturierenden Skeleter-
krankungen gefunden.

Bei stoffwechselgesunden Personen ist eine Anpassung an den
wechselnden Calciumgehalt der Nahrung in weiten Grenzen mög-
lich, wenn auch dazu im Einzelfall eine verschieden lange
Zeit benötigt wird. Es gibt auch bei konstanter Calciumzufuhr
über Monate zyklische Schwankungen der Bilanz, wie MALM (33)
an langdauernden Studien bei Inhaftierten gezeigt hat. Die
Anpassung an hohe Calciumzufuhr (z.B. Erhöhung von etwa 500
mg Calciumtäglich auf das Doppelte) geschieht nach MALM meist
in 0 - 14 Tagen, aber es wurden auch über 140 Tage benötigt
(33). Bei Personen ohne Calciumstoffwechselstörung sinkt bei
plötzlich erniedrigter Calciumzufuhr die Calciumausscheidung
im Urin schon am ersten Tag deutlich ab. Bei 11 gesunden Ver-
suchspersonen von MAC FADYEN u. Mitarb. 1965 (32) sank bei
Reduktion der Calciumzufuhr von 1 - 1,2 g auf 200 mg täglich
am ersten Tag der niedrigen Zufuhr die durchschnittliche Cal-
ciumausscheidung im Urin von 243 auf 179 mg ab. Die Autoren
kamen aufgrund ihrer Untersuchung zu der Ansicht, daß die
Veränderungen des Urin-Calcium, die durch Änderungen der Cal-
ciumzufuhr bewirkt werden, durch kleine, aber signifikante
Änderungen der ultrafiltrierbaren Plasmacalciumfraktion zu-
standekommen. CARRUTHERS u. Mitarb. (1964) hatten bei 5 ge-
sunden Personen bei Steigerung einer standardisierten Cal-
ciumdiät einen Anstieg der Urin-Calciumausscheidung nach 3
bis 5 Tagen gefunden, sowie ebenfalls einen minimalen Anstieg
des Plasmacalcium, dessen Signifikanz von Fall zu Fall vari-
ierte (11).

Der genaue Regulationsmechanismus der Anpassung an unter-
schiedliche Calciumzufuhr ist nach MALM (1966) weitgehend

unbekannt; die Fähigkeit der Anpassung an niedrige Calciumzufuhr kann auch im hohen Alter erhalten sein (MALM).

3) Ansichten verschiedener Autoren zum Calciumstoffwechsel bei Osteoporose

Die Patienten mit radiologisch nachgewiesener Osteoporose bilden die größte Einzelgruppe der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Personen. Es sind darum im Folgenden einige grundlegende Befunde und Ansichten verschiedener Autoren über einzelne Vorgänge des Calciummetabolismus bei Osteoporose dargestellt; daraus werden einige Schwierigkeiten ersichtlich, die sich bei der theoretischen Begründung der verwendeten Methoden und bei der Deutung der mit ihnen gewonnenen Ergebnisse bieten.

Neben und nach der seit zwanzig Jahren bestehenden Hypothese von ALBRIGHT (1), daß eine primäre Störung der Osteoblastentätigkeit bzw. der Knochenmatrix Osteoporose verursache, ist hauptsächlich seit den Arbeiten von NORDIN 1961 (40) und in den folgenden Jahren die Hypothese eines primären Mineralmangels als ursächlichen Faktors wieder mehr in den Vordergrund gerückt.

Es steht fest, daß im Tierversuch allein durch Calciummangel in der Nahrung Osteoporose verursacht und durch calciumreiche Ernährung wieder rückgängig gemacht werden kann, wie die Versuche von JOWSEY & GERSHON-COHEN 1964 an Katzen zeigen (23). Wie weit Calciummangel in der Nahrung beim Menschen für eine Osteoporose verantwortlich ist, steht noch nicht eindeutig fest, es dürfte auch von Fall zu Fall verschieden sein. Nach MALM (1966) gibt es auch Osteoporotiker, die bei ihrer gewohnten Calciumaufnahme (über längere Zeit) in positiver Bilanz leben.

WHEDON (55) fand 1959 bei langdauernden Bilanzstudien unter hoher Calciumzufuhr bei Gesunden und osteoporotischen Patienten weder eine Erhöhung des Blut-Calciumspiegels noch des Calciumgehaltes der Weichteilgewebe. Bei Gesunden konnte er

durch Erhöhung der Calciumzufuhr eine Verbesserung der positiven Bilanz über einen weiten Spielraum der Zufuhr erreichen; er nimmt an, daß das grundsätzlich auch bei Osteoporosekranken möglich ist. Der Calciumbedarf kann in weiten Grenzen variieren; bei Patienten mit Osteoporose liegt wahrscheinlich über lange Zeit ein Mißverhältnis zwischen Calciumbedarf und -zufuhr vor, sei es, daß der Bedarf höher ist als bei anderen Menschen, oder daß ihre Nahrung zu wenig Calcium enthält (WHEDON). NORDIN und BHANDARKAR stellten 1961 (40) und 1962 (7) aufgrund von Bilanzuntersuchungen an gesunden Personen und Osteoporotikern unter normaler und calciumarmer Diät die Hypothese auf, daß die Patienten mit Osteoporose weniger als Gesunde in der Lage sind, sich durch Reduktion der Calciumausscheidung im Urin an calciumarme Ernährung anzupassen, sie sprachen von einer relativen Fixiertheit der Calciumausscheidung im Urin bei Osteoporotikern. Unter diesen Umständen könnten die Patienten bei calciumarmer Ernährung, wie sie bei älteren Menschen (auch nach den eigenen Erfahrungen) öfter vorliegt, über längere Zeit in negativer Bilanz leben. LAFFERTY u. Mitarb. (29) fanden allerdings 1964 bei Isotopenstudien an 5 Patienten mit manifester Osteoporose unter hoher Calciumzufuhr keine Änderung ihrer normalen Knochenbildungsrate oder ihrer erhöhten Knochenresorption; sie meinen, die Unfähigkeit des Skelets, das zugeführte Calcium zu verwerten, spreche gegen die Auffassung der Osteoporose als Folge von Calciummangel. HARRISON, FRASER & MULLAN veröffentlichten 1961 (19) die These der gesteigerten Calciumavidität des Skelets bei Osteoporose; die Calciumresorption soll danach allgemein bei osteoporotischen Patienten größer sein als bei normalen Personen. Sie fanden in einem Fall eine positive Calciumbilanz über 3 1/2 Jahre bei einem Osteoporotiker.

Die Annahme von HARRISON u. Mitarb. steht im Gegensatz zur Meinung mehrerer anderer Autoren (z.B. CANIGGIA u. Mitarb. 1963 (10), SPENCER u. Mitarb. 1964 (51), NORDIN 1964 (43). CANIGGIA u. Mitarb. stellten bei Untersuchungen mit Calcium-⁴⁵ bei 13 Patienten mit seniler Osteoporose im Vergleich zu

5 gesunden Versuchspersonen verschiedenen Alters eine verminderte Calciumabsorption fest (10). Ebenso nehmen SPENCER u. Mitarb. (51) aufgrund von Langzeitbilanzstudien mit radioaktivem und stabilem Calcium 1964 bei Patienten mit Osteoporose eine verminderte Fähigkeit an, große Mengen Calcium zu absorbieren. Sie fanden die Bilanzen unter hoher Calciumzufuhr bei alten Osteoporosekranken weniger stark positiv als bei jungen Personen und gleichaltrigen ohne Osteoporose. Die hohe Calciumausscheidung im Stuhl bei den Osteoporotikern war vor allem durch nicht absorbiertes Nahrungscalcium bedingt, nicht durch eine Erhöhung des endogenen fäkalen Calcium.

In gewissem Gegensatz dazu stehen jüngere Feststellungen von AVIOLI u. Mitarb. 1966 (3), die bei Resorptionsprüfungen mit Calcium-47 bei gesunden und osteoporotischen Frauen verschiedenen Alters zwar eine signifikante Korrelation zwischen der Calcium-47-Absorption und dem Alter bei den gesunden Frauen fanden, aber keine schlechtere Resorption bei Patientinnen mit Osteoporose im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Frauen nachweisen konnten. Sie führen die Angaben früherer Autoren über die verschlechterte intestinale Calciumabsorption bei Osteoporose darauf zurück, daß diese ihre Patienten nicht immer mit gleichaltrigen, sondern mit jüngeren gesunden Personen verglichen hätten.

Interessant sind die Feststellungen von E. SCHWARTZ u. Mitarbeitern (47, 48). Die Autoren hatten 1964 bei Stoffwechselbilanzen mit stabilem Calcium unter hoher Calciumzufuhr (über 4 g pro Tag) bei 4 Patienten mit manifester Osteoporose und einer normalen Versuchsperson positive Bilanz wechselnden Ausmaßes über etwa drei Monate gefunden. Sie vermuteten, daß die positive Bilanz durch Hemmung der Knochenresorption zustandekomme. 1965 führte dieselbe Arbeitsgruppe bei zwei Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose ein Stoffwechselstudium mit Calcium-47 bei hoher Calciumzufuhr über 20 Monate durch. Sie fanden zunächst während 1 -2 Monaten eine stark positive Bilanz, wahrscheinlich durch Hemmung des Calciumausstromes aus dem Knochen. Im weiteren Verlauf der

Untersuchungsperiode fielen die Zuwachsraten der Knochenbildung allmählich ab, was mit einem deutlichen Abfall der positiven Bilanz verbunden war, so daß die Patienten nach mehreren Monaten unter der hohen Calciumzufuhr annähernd ein Calciumgleichgewicht erreichten. Die Autoren vermuten eine kybernetische Koppelung von Knochenbildung und -resorption, die zu einer Verminderung der Knochenzuwachsrate bei langdauernder hoher Calciumzufuhr führen könnte. Diese Ergebnisse legen nahe, daß die Calciumaufnahme und -ausnutzung eher vom Skelet gesteuert wird, als daß dieses passiv von der Calciumzufuhr abhängt, obwohl durch stark erhöhte Calciumzufuhr im Einzelfall vorübergehend eine stärker positive Bilanz zu erzwingen ist. Eindeutige klinische oder radiologische Veränderungen der Osteoporose sahen die genannten Autoren während der 20 Monate dauernden Untersuchungszeit unter hoher Calciumzufuhr nicht.

Die eigenen Untersuchungen können zur Klärung dieser Fragen nichts beitragen. Sie sollten vielmehr die klinische und radiologische Diagnose eines Calciummangels des Körpers unterstützen und einen Calciummangel in der Nahrung als mögliche und korrigierbare Ursache desselben erkennen oder ausschließen helfen; außerdem sollten sie der Beobachtung der Wirkung therapeutischer Calciumzufuhr auf die Bilanz dienen.

II. MATERIAL UND METHODEN

1) Übersicht über die untersuchten Patienten

Untersucht wurden insgesamt 48 Patienten aus dem Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg in den Jahren 1964-66, die klinische oder radiologische Zeichen von Calciummangel aufwiesen, oder wo die Grundkrankheit eine Störung des Calciumstoffwechsels vermuten ließ. Hier wird über 40 ausgewählte Fälle berichtet; die übrigen eigneten sich wegen Unsicherheitsfaktoren und Störungen bei der Durchführung

der Untersuchung nicht zur Auswertung. Unter den ausgewählten befanden sich drei rekonvaleszente Patienten, bei denen eine Calciumstoffwechselstörung ausgeschlossen war, diese dienten als Kontrollen.

Es wurden Calciumbilanzen und Calciuminfusionstests nach NORDIN & FRASER (1956) durchgeführt, die Untersuchungen werden entsprechend in zwei Abschnitten dargestellt.

Übersicht über die untersuchten Patienten

Einteilung nach Diagnose-Gruppen

	A n z a h l d e r F ä l l e			
	ge- samt	Nur Ca- Bi- lanz	Nur Ca- Inf.- Test	Infusion + Bilanz oder Messung der fäkalen Ca-Ausscheidung
a) Rekonvaleszenz ohne Calciumstoffwechselstörung (Kontr.)	3	1	1	1
b) <u>chron. Niereninsuffizienz</u> verschiedener Ursache	6	1	2	3
c) <u>Osteoporose</u> als Haupterkr. od. Leitsymptom (rö. +)	13	4	3	6
d) Verdacht auf Osteoporose nach Steroidmedikation	2	-	2	-
e) <u>Mb. PAGET</u>	3	2	-	1
f) <u>Knochenmetastasen</u> (osteolyt. u. osteoplast. Herde) bei Mamma- bzw. Magencarcinom u. Plasmozytom (je 1 Fall)	3	-	2	1
g) <u>parathyreooprive Tetanie</u>	2	1	-	1
h) <u>Gluten-Enteropathie</u>	2	-	1	1
i) <u>exsudative Enteropathie</u>	3	1	1	1
j) Hypoproteinämie und Hypocalciämie unklarer Genese	1	-	1	-
k) <u>Leberzirrhose</u>	2	-	-	2
zusammen	40	10	13	17

Mittels der Bilanztechnik wurden 14 Patienten untersucht, davon 6 zweimal unter verschiedener Calciumzufuhr. Bei insgesamt 30 Patienten wurde ein Calciuminfusionstest durchgeführt, darunter in einem Fall zweimal. Bei 17 Fällen der Infusionsgruppe (= 57 %) wurde auch die Calciumausscheidung im Stuhl gemessen oder eine Bilanz über mehrere Tage durchgeführt. Wo es zweckmäßig erschien, ist eine Abbildung der Infusionsbeschreibung beigelegt worden. Eine strenge Trennung der beiden Untersuchungsverfahren ließ sich nicht durchführen, jedoch erschien eine getrennte Behandlung übersichtlicher. Die Nummern der Krankenblätter im Archiv der Klinik sind unter den Namen der Patienten in Klammern angegeben. Die Liste auf S. 11 gibt eine Übersicht über die Erkrankungen der untersuchten Patienten und zugleich die Aufteilung nach den beiden Untersuchungsmethoden.

2) Allgemeines zur Methodik

Die Calciumzufuhr in der Nahrung wurde anhand von Tabellen berechnet, wobei darauf geachtet wurde, daß die Patienten möglichst nur die berechnete Diät und diese vollständig aßen, oder es wurden entsprechende Korrekturen durchgeführt. Bei einigen Patienten, bei denen der Infusionstest während eines kurzen stationären Aufenthaltes stattfand, wurde die diätetische Calciumzufuhr nicht berechnet.

Die täglich zugeführte Calciummenge war bei den einzelnen untersuchten Patienten unterschiedlich, sie war im allgemeinen den jeweiligen Nahrungsgewohnheiten angepaßt. In den meisten Fällen wurde vor der Durchführung der Untersuchung festgestellt, was die Patienten durchschnittlich verzeuht hatten, danach wurde eine Diät zusammengestellt, deren täglicher Calciumgehalt etwa der gewohnten Aufnahme entsprach. Alle Patienten erhielten die calciumberechnete Diät mindestens 3 - 4 Tage vor Beginn der Untersuchungsperioden, in einigen Fällen längere Zeit vorher. Ein Teil der Patienten, die mittels der i.v. Calciumbelastung untersucht wurden, erhielt eine calciumarme, auf 120 mg Calcium täglich berechnete Kost nach den Angaben von NORDIN & FRASER (39). Im allgemeinen wurden die Patienten

möglichst bei ihrer gewohnten Calciumaufnahme gelassen, weil nach den Untersuchungen von MALM¹⁾ für manche Personen sehr lange Zeiten (im Extremfall über 200 Tage) erforderlich sind, um sich mit einer von der Gewohnheit abweichenden Calciumdiät, besonders einer calciumarmen Nahrung, ins Gleichgewicht zu setzen. Gleichzeitig konnten die Bilanzuntersuchungen unter einer Diät, die den individuellen Nahrungsgewohnheiten angepaßt war, je nach Ausfall der Bilanz Hinweise auf eine Calcium-Mangelernährung geben, woraus sich therapeutische Maßnahmen ableiten ließen. Zusätzliche orale Calciumgaben erfolgten i.a. in Form von Calcium-"Sandoz"-Brausetabletten²⁾.

3) Calciumbilanzen

Stuhl und Urin wurden in 24-Stunden-Portionen gesammelt und möglichst sofort untersucht. Der Stuhl wurde gewogen, in kalibrierten Gefäßen mit einer abgemessenen Menge Aqua dest. versetzt und mit dem Ultra-Turrax TP homogenisiert. Eine aliquote Menge des Homogenisates wurde im Verhältnis 9:1 mit 1 n HCl versetzt und kräftig gerührt, anschließend bei 3000 g 10 Min. zentrifugiert. Vom Überstand wurde 0,1 ml abpipetiert und im weiteren Verlauf wurde Calcium ebenso wie im Serum und Urin bestimmt, unter Berücksichtigung der Gesamtverdünnung. Die Calciumbestimmungen im Serum und Urin erfolgten nach der komplexometrischen Methode (Anhang S. 81), wie sie gegenwärtig auch im Routinelabor der Klinik üblich ist. Die übrigen aufgeführten Laborwerte wie Fermente usw. wurden in den Routinelabors der Med. Klinik bestimmt und sind in internationalen Einheiten pro Liter (u/l) angegeben. Anorganisches Phosphat im Serum wurde ebenfalls im Hauptlabor der Klinik bestimmt, nach der photometrischen Methode (58). Eine Zusammenstellung der Normalwerte der Klinik findet sich im Anhang auf S. 81.

4) Calciuminfusionstests nach NORDIN & FRASER (1956)

1) zit. v. EKBOM & HED 1965 (12) 2) 1 Tbl. Calcium-"Sandoz"-forte enthält 500 mg Ca^{++} als -lactat, -gluconat, u. -carbonat

Dem Test liegt die Vorstellung zugrunde, daß die Höhe der Calciumausscheidung im Urin nach intravenöser Calciumbelastung in umgekehrter Beziehung zur Calcium-"Avidität" des Skelets stehen müsse. Bei Osteomalazie wäre eine geringere Calciumausscheidung zu erwarten, weil das unverkalkte Ostoid das überschüssige Calcium an sich reißt, umgekehrt müßte bei Osteoporose ein großer Teil der infundierten Calciummenge ausgeschieden werden, weil bei der verminderten organischen Knochenmatrix ein verringerter Calciumbedarf des Skelets besteht. Die Autoren gestalteten die intravenöse Calciumbelastung zu einem routinemäßig anwendbaren Test aus mit der Absicht, dadurch zur Diagnose von Knochenstoffwechselstörungen beizutragen, insbesondere zur Differentialdiagnose zwischen Osteomalazie und -porose; sie berichten in der zitierten Arbeit (39) über die Ergebnisse an Personen ohne Skeleterkrankung und an Patienten mit bekannten oder vermuteten Knochenstoffwechselstörungen.

Es wird folgendermaßen vorgegangen: alle Patienten erhalten drei Tage vor und während der Untersuchung eine calciumarme Diät (100-150 mg Ca/24 h). Am Tag vor der Infusion wird der Urin in einer 24-Stunden-Portion gesammelt; am Morgen des Infusionstages erhält der Patient 15 mg Calcium pro kg Körpergewicht als Calciumglukonat in 500 ml physiologischer NaCl-Lösung über vier Stunden infundiert, möglichst in allen Fällen zur gleichen Zeit, z.B. von 8 bis 12 Uhr. Der Urin wird vom Beginn der Infusion an in drei 4-Stunden-Portionen gesammelt, in einer 4. Portion bis zum nächsten Morgen zur Zeit des Infusionsbeginns. Unmittelbar vor und nach der Infusion wird Blut abgenommen zur Calcium- und Phosphatbestimmung, ebenso am folgenden Morgen zweimal im Abstand von vier Stunden; diese beiden Bestimmungen dienen der Kontrolle, sind aber für die Auswertung des Tests nicht erforderlich. Es wird die "12-Stunden-netto-Calciumausscheidung" im Urin berechnet, d.h. die Menge Calcium, ausgedrückt in % der infundierten Dosis, die am Ende von 12 Stunden nach Infusionsbeginn im Urin ausgeschieden ist, nach Abzug einer basalen Ausscheidungsrate, die aus der Calciumausscheidung des Vortages gewonnen wird. NORDIN u. Mitarb. fanden, daß gesunde Personen nach 12 Stun-

den 33 - 35 % der infundierten Calciummenge im Harn ausscheiden. Bei Patienten mit Osteomalazie lag die Ausscheidung in allen Fällen unter 33 %, bei Osteoporotikern war sie normal oder erhöht. Um die Fälle mit Osteoporose ohne erhöhte Calciumausscheidung besser von den "normalen" Patienten abgrenzen zu können, wurde in einer 2. Veröffentlichung (FINLAY, NORDIN u. FRASER 1956) eine Erweiterung des Tests durch Berechnung der "4-Stunden-Skeletretention" dargestellt. Darunter wird die Menge Calcium verstanden, die am Ende der Infusion weder im Urin ausgeschieden, noch als Anstieg des Blutcalciumspiegels - dessen ultrafiltrierbare Fraktion mit dem extravasalen Extrazellulärraum im Gleichgewicht steht - erfassbar ist. Von dieser Calciummenge, die wieder in % der infundierten Dosis ausgedrückt wird, ist deshalb anzunehmen, daß sie im Skelet deponiert wird und dementsprechend bei Osteoporose erniedrigt und bei Osteomalazie erhöht ist.

Die Autoren nehmen den intravasalen Flüssigkeitsraum mit 5% des Körpergewichtes, den extravasalen Extrazellulärraum mit 15 % des Körpergewichtes an. Die Berechnung der Skeletretention verläuft in folgenden Schritten:

Anstieg des Calcium im extravasalen EZR	= Anstieg des ultrafiltrierbaren Serum-Calcium x 15 % des Körpergewichtes (a)
Anstieg des Plasma-Calcium	= Anstieg des Serum-Calcium x 5 % des Körpergewichtes (b)
netto-Urinausscheidung	= Calciumausscheidung von Anfang bis Ende der Inf. (0-4 h) minus 1/6 der Calciumausscheidung des Vortages (c)
Calcium, das nach 4 Stunden nicht im Urin oder im EZR zu erfassen ist =	} = zugeführte Dosis Calcium - (a)+(b)+(c)
"4-Stunden-Skeletretention"	
	(ausgedrückt in % der zugeführten Dosis)

Der ultrafiltrierbare Anteil des Plasmacalcium kann bei normaler Plasmaprotein-Zusammensetzung mit 67 % des gesamten Serum-Calcium angenommen werden, bei Dysproteinämie kann er

nach einer Formel berechnet werden (FINLAY, NORDIN & FRASER 1956).

Bei den "normalen" Patienten betrug die 4-Stunden-Skelet-retention 50 - 62 % der zugeführten Dosis, bei Osteomalazie war sie meistens erhöht, bei Osteoporose meistens erniedrigt, auch in manchen Fällen, wo die 12-Stunden-Ausscheidung nicht erhöht war.

Der Calciuminfusionstest wurde hier in der angegebenen Weise durchgeführt, doch erhielt etwa die Hälfte der Patienten keine calciumarme Diät, sondern die gewohnte Nahrung weiter, aus den oben genannten Vorstellungen.

Bei Patienten, die voll digitalisiert waren, wurde der Test nicht durchgeführt. Nachdem am Anfang der Untersuchungsreihe bei einer Patientin im Anschluß an eine Calciuminfusion eine Tachyarrhythmie aufgetreten war, die sich allerdings von selbst im Lauf einiger Stunden zurückbildete, wurde bei allen Patienten vor Durchführung des Tests das Serum-Kalium kontrolliert; bei relativ niedrigen Werten wurde prophylaktisch 1 g Kalium in Form von Brausetabletten gegeben. In dem oben erwähnten Fall hatte der Kaliumwert vor der Infusion an der unteren Grenze der Norm gelegen und es war wahrscheinlich unter der Calciuminfusion zu einem zu niedrigen $K^+ : Ca^{++}$ - Quotienten gekommen. Zwischenfälle traten im übrigen nicht auf; die Infusionen wurden auch subjektiv gut vertragen, außer bei einigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die über Kopfschmerzen und Übelkeit klagten. Der Blutdruck wurde während der Infusion in einigen Fällen kontrolliert; ein Anstieg, wie er bei zwei Fällen von MOORE & SMITH 1963 (37) zum Abbrechen der Infusion führte, war in keinem Fall zu bemerken.

Die Patienten blieben während der Calciuminfusion meistens nicht nüchtern, was sich als erleichternd für die Beteiligten und das Stationspersonal erwies. Sie wurden allerdings angehalten, zum Frühstück keine Milch oder Milchprodukte zu sich zu nehmen.

III. ERGEBNISSE

1) Calciumbilanzen

Es wurden bei 15 Patienten Calciumbilanzen durchgeführt; 6 Patienten dieser Gruppe wurden zweimal unter verschiedener Calciumzufuhr mit der Nahrung untersucht. Bei einem Patienten ohne Calciumstoffwechselstörung, der als Kontrolle diente, wurde ohne Berechnung der Calciumzufuhr bei einer gleichbleibenden, kalorienarmen Kost die Ausscheidung des Minerals über Stuhl und Urin kontrolliert.

Die Ergebnisse der Bilanzen sind in der üblichen Weise graphisch dargestellt: die Einfuhr ist von der 0-Linie aus nach unten eingezeichnet, die Ausfuhr auf derselben Senkrechten von unten nach oben aufgetragen, so daß die Bilanz direkt überschaubar ist: Werte unterhalb der Nulllinie zeigen positive, oberhalb derselben negative Bilanz an. Die Calciumausscheidung im Urin ist schwarz gezeichnet.

Es folgt eine kurze Darstellung der einzelnen Fälle; eine Übersichtstabelle findet sich am Ende des Abschnitts auf S. 38.

Fall Nr. 1	Mastfettsucht
<u>T. Ko. ♂</u> , 54 J.	latenter Diabetes mellitus
(228/65)	(Kontrollperson)

Dieser Patient, der sich zur Gewichtsreduktion in stationärer Behandlung befand, wies klinisch und bei den Laborwerten sowie röntgenologisch keine Zeichen einer Calciumstoffwechselstörung auf, er ist hinsichtlich seiner Calciumausscheidung im Stuhl und Urin als normal anzusehen; die angegebenen absoluten Werte können zum Vergleich mit den folgenden Bilanzen dienen.

Als Diät erhielt der Patient Vollkost mit 1200 kcal, deren Calciumgehalt nicht berechnet war. Wenn man annimmt, daß er mit dieser knappen, gemischten Nahrung etwa 500 mg Calcium täglich zu sich nahm, war seine Bilanz ausgeglichen.

Untersuchungsdauer 11 Tage	Calciumausscheidung pro Tag (mg)		
	im Urin	im Stuhl	zusammen
	109	336	445
	(25%)	(75%)	(100%)

mg Ca

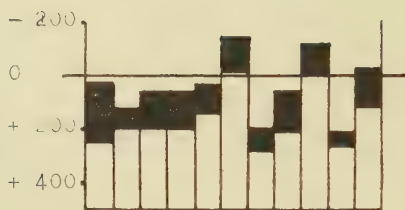


Abb. 1 T. K.

Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	136	283
2	65	323
3	120	317
4	110	324
5	83	384
6	116	525
7	66	244
8	138	291
9	145	475
10	47	139
11	123	396

Fall Nr. 2

Exsudative Enteropathie

S.Ab. ♂, 27 J.

(2207/65)

Bei diesem Patienten mit starker Hypalbuminämie wies ein pathologischer PVP-Test auf den Verlust körpereigenen Eiweißes über den Darm hin. Das Serum-Cal-

cium schwankte zwischen 6,4 und 7,7 mg%, es bestand eine latente Tetanie. Tetanische Anfälle traten meistens dann auf, wenn der Patient Humanalbumin infundiert erhielt und dabei offenbar ein Teil seines schon stark erniedrigten ionisierten Calciums daran gebunden wurde.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden Calciuminfusionen, die der Patient aus therapeutischen Gründen erhielt, mit einer Bilanzuntersuchung verbunden. Vor und während der ganzen, über 18 Tage laufenden Untersuchungsperiode erhielt der Patient keine bestimmte Diät, sondern Wunschkost, deren Calciumgehalt nach Tabellen über mehrere Tage berechnet wurde und im Durchschnitt ziemlich genau 1 g Calcium pro Tag betrug. An den ersten 4 Tagen und am 6. Tag erhielt der Patient per infusionem je 630 mg Calcium als Glukonat in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung zugeführt; am 5. Tag war aus technischen Gründen keine Infusion möglich.

Urin und Stuhl wurden in 24-Stunden-Portionen gesammelt und der Calciumgehalt bestimmt. Diese Bestimmungen wurden nach der Infusionsperiode noch über 12 Tage weitergeführt, doch infolge von Missverständnissen und mangelnder Kooperation waren die Sammlungen der Ausscheidungen an drei Tagen unvollkommen oder fehlten ganz. Um ein repräsentatives Bild dieser Nachperiode zu gewinnen, wurden 6 Tage ausgewählt, an denen die Sammlungen sicher vollständig waren.

Die Tab. zeigt vergleichend die Bilanzverhältnisse der beider Untersuchungsperioden.

Aus der 1. Periode ohne i.v. Calciumzufuhr ist zu entnehmen, daß der Patient die relativ hohe Menge von etwa 1 g Calcium täglich benötigte, um sich annähernd im Calciumgleichgewicht zu halten. Anscheinend wurde ein großer Teil des Nahrungs-calcium nicht absorbiert, was ohne Isotopenstudien nicht

Tag| Calciumausschei-
Nr. dung (mg)

	im Urin	im Stuhl
1	96	1950
2	237	568
3	147	2259
4	299	1082
5	207	2570
6	273	1906
=====		
8	168	905
11	82	749
12	112	1290
13	180	339
16	142	910
17	113	1043

sicher zu sagen ist; außerdem war die Calciumausscheidung im Urin mit 133 mg pro Tag bei dem niedrigen Serumcalciumspiegel relativ hoch. Das hängt möglicherweise mit der Hypalbuminämie zusammen: da bei dem relativ konstanten Verhältnis von ionisiertem zu protein- gebundenem Calcium wegen des Albuminmangels nicht mehr Calcium in der Blutbahn gehalten werden konnte, wurde das absorbierte Calcium weitgehend ausgeschie- den.

Der Patient scheidet das zusätzlich i.v. zugeführte Calcium vorwiegend im Stuhl aus: die tägliche Calciumausscheidung in den Faeces ist gegenüber einer entsprechenden Nachperiode ohne Calciuminfusionen um 97 % erhöht. Dieser Befund deckt sich mit der aus Calcium-45-Untersuchungen gewonnenen Feststel- lung von MILHAUD & VESIN 1961 (35), daß bei Patienten mit

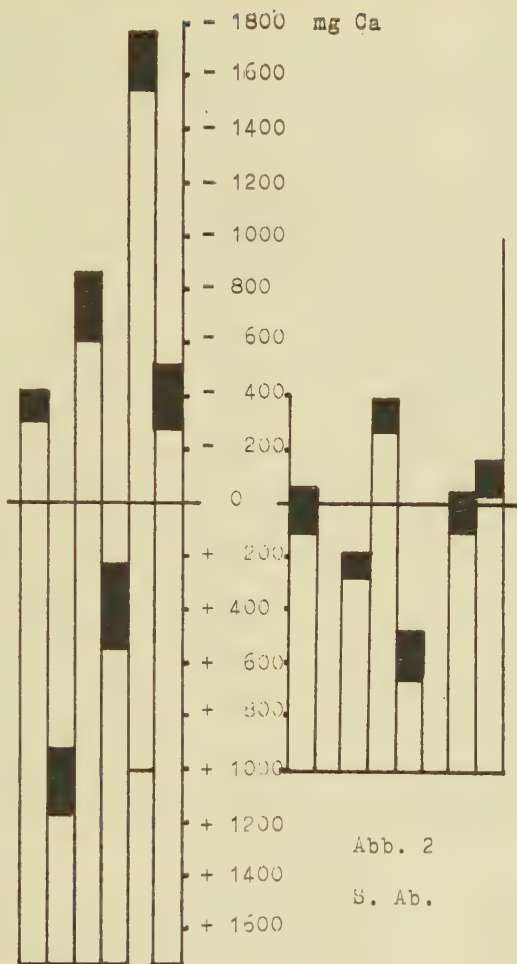


Abb. 2

S. Ab.

Tab. 1 S.Ab. Exsudative Enteropathie

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
in den ersten 6 Tagen	210 (11%)	1723 (89%)	1933 (100%)	1525	- 407
in 6 Tagen der Nach- periode	133 (13%)	875 (87%)	1008 (100%)	1000	- 8
Differenz	77 = 58%	848 = 97%	925 = 86%	525 = 53% der Nachper.	

exsudativer Enteropathie neben dem Albuminverlust auch ein Calciumverlust in den Darm besteht.

Fall Nr. 3

Parathyreoprive Tetanie

E. Wi. ♀, 35 J.
(2476/64)

Bei der Patientin war vor drei Jahren eine Strumaresektion durchgeführt worden, danach war neben einer Hypothyreose mit Myxödem auch eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen aufgetreten, die im Lauf der Zeit zu tetanischen Anfällen geführt hatte.

Serum-Calcium vor der I. U-Periode 7,4 mg% -Phosphat 7,4 mg%
" " " " II. " 9,0 mg% " 7,5 mg%

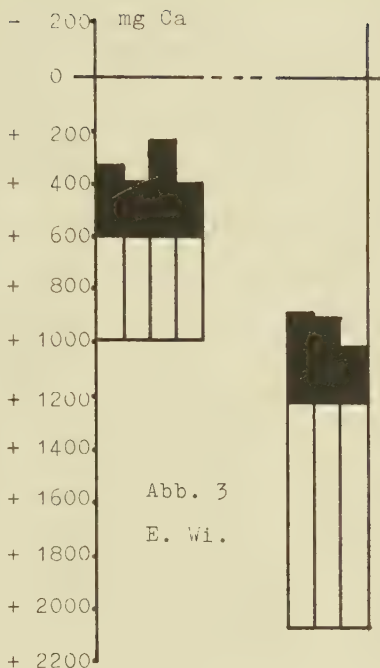
Die Bilanzuntersuchung umfaßte 2 Perioden im Abstand von 5 Tagen. In der ersten, die sich über 4 Tage erstreckte, erhielt

Tab. 2 E. Wi.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
I. Perio- de 11.-14.X.	245 (39%)	391 (61%)	636 (100%)	1000	+ 364
II. Perio- de 19.-21.X.	275 (25%)	857 (75%)	1132 (100%)	2080	+ 948
Differenz	30 = 12%	566 = 177%	496 = 78%	1080 = 108% der I. Per.	

die Patientin eine Diät mit 100 mg Calcium pro Tag. Der Stuhl wurde über 4 Tage gesammelt, der Urin in Tagesportionen. Danach erhielt die Patientin zusätzlich 3x täglich 360 mg Calcium als Tabletten, also nahm sie pro Tag insgesamt etwa 2080 mg Ca zu sich. Nach einer Einstellungszeit von 4 Tagen wurde eine Bilanz über 3 Tage durchgeführt. Unmittelbar vor Beginn der II. Bilanzperiode hatte die Pat. 15 mg Vigantol i.m. erhalten.

Tag Nr.	Calciumausscheidung im Urin	(mg) im Stuhl
1	251	} 1565
2	207	
3	332	
4	190	
=====		
1	324	} 2571
2	297	
3	202	
		Ø 857



In beiden Fällen war die Bilanz stark positiv. Die Calciumretention war mit der gesteigerten Zufuhr etwas angestiegen: während der I. Periode wurden 63,7 % der zugeführten Calciummenge ausgeschieden, während der II. Periode 54 %.

Die "Ausnutzung" der erhöhten Calciumzufuhr lässt sich nach der Formel berechnen: Zuwachs der Bilanz

$$\text{Ausnutzung (\%)} = \frac{\text{Zuwachs der Bilanz}}{\text{Zuwachs der Einfuhr}} \times 100$$

(STEGGERDA & MITCHELL 1946)¹⁾. Sie betrug hier 54 %. Unter der auf das Doppelte erhöhten Calciumzufuhr ließ sich eine deutliche Verbesserung der Bilanz erzwingen; weitere Schlüsse sind bei der Kürze der beiden Untersuchungsperioden nicht zu ziehen. Unter der calciumreichen Diät und der Vigantolgabe war der Serum-Calciumspiegel von 7,4 auf 9,0 mg% angestiegen; er hatte allerdings in den Monaten vor der Untersuchung öfter

¹⁾ zit. v. SPENCER u. Mitarb. 1964 (51)

geschwankt. Es fällt auf, daß der Anstieg der Calciumausscheidung während der Zeit hoher Calciumzufuhr vor allem den fäkalen Anteil betrifft: im Vergleich zur I. Periode stieg die Calciumausscheidung im Stuhl um 177 % an, im Urin nur um 12 %; das ist größtenteils auf unvollständige enterale Absorption zurückzuführen.

Fall Nr. 4

Mb. PAGET; Gicht

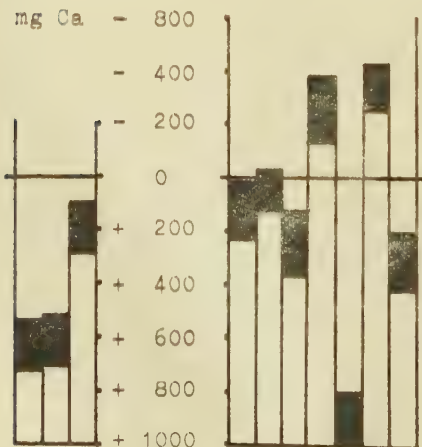
M. St. ♀, 56 J.
(331/65)

Bei der Patientin war vor einem Jahr ein Mb. PAGET der Schädelkalotte und -basis röntgenologisch festgestellt worden; ferner bestanden im Bereich der

BWS keilförmige Wirbeldeformierungen. Die alkalische Serumphosphatase war auf 170 u/l erhöht, die Serum-Calcium- und Phosphatwerte lagen im Normbereich.

Es wurden 2 Bilanzperioden im Abstand von zwei Monaten durchgeführt; in beiden Fällen erhielt die Patientin eine Kost mit 1000 mg Calcium pro Tag. Die erste Periode erstreckte sich über 5 Tage, da aber an den beiden letzten Tagen kein Stuhl ausgeschieden wurde, wurden für die Bilanzberechnung nur die ersten drei Tage herangezogen. Die II. Bilanz, 8 Wochen später, ging über 7 Tage.

Im Anschluß an die I. Periode erhielt die Patientin 3x 500 mg Calcium täglich als Brausetabletten zusätzlich zur Nahrung. Diese Medikation führte sie auch zu Hause weiter, bis unmittelbar vor der Wiederaufnahme; außerdem hatte sie diätetische Anweisungen für eine calciumreiche Ernährung erhalten. Vor der II. Bilanzuntersuchung hatte sie also über 8 Wochen etwa 2500 mg Calcium täglich zu sich genommen.



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	176	283
2	172	290
3	174	729
=====		
1	192	770
2	137	873
3	241	650
4	244	1134
5	191	-
6	162	1252
7	226	578

Abb. 4 M. St.

Tab. 3 M. St.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
I. Periode	174	434	608	1000	+ 392
II. Periode	203	752	955	1000	+ 45

Die Erklärung für die geringer positive Bilanz beim 2. Mal unter der gleichen Calciumzufuhr liegt wohl in einer Art "Sättigung" des Skelets, nachdem sich die Patientin zwei Monate lang sehr calciumreich ernährt hatte, so daß sie jetzt weniger absorbierte. Auch die Calciumausscheidung im Harn war deutlich erhöht, was eine Anpassung an die vorausgegangene calciumreiche Kost zeigte.

Fall Nr. 5

Mb. PAGET

S. Ba. ♂, 69 J.

(P 1462/65)

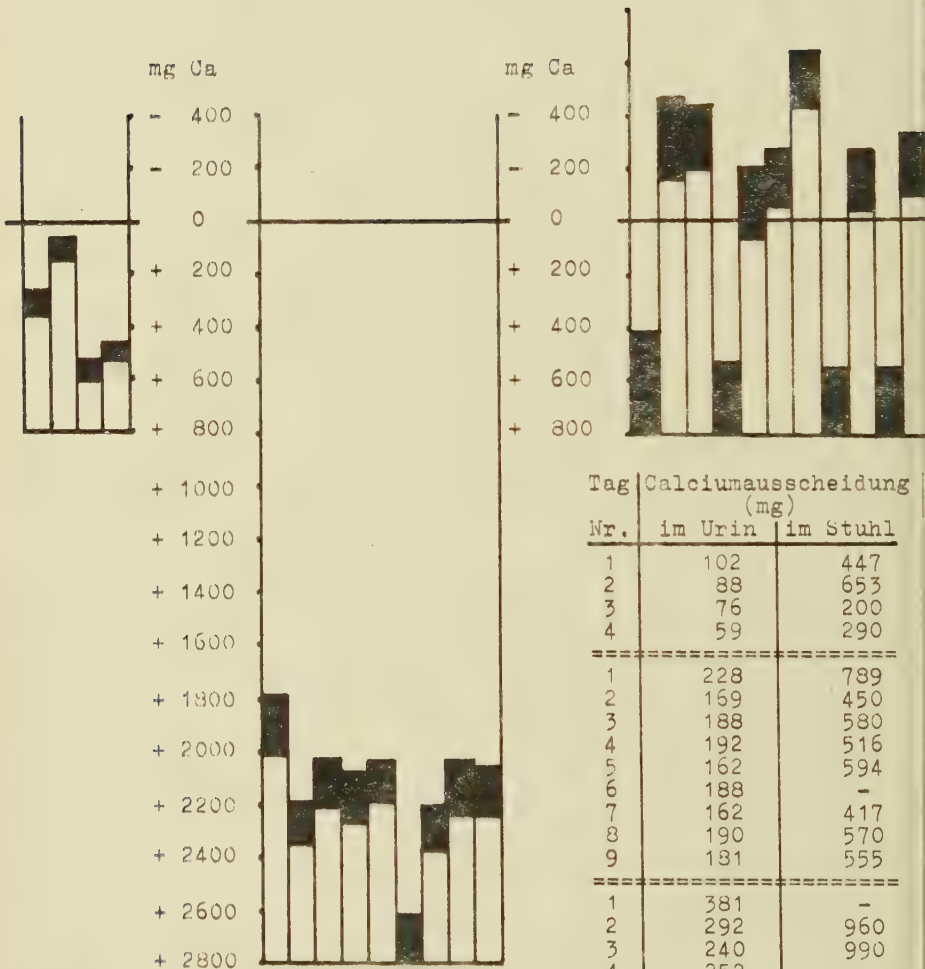
Bei diesem Patienten war seit mehreren Jahren ein Mb. PAGET des gesamten rechten Femur bekannt. Klinisch bestand eine Verbiegung des rechten Oberschenkels und eine Verkürzung des rechten Beines um 5 cm gegenüber links. Weiterhin fand sich bei der Röntgenuntersuchung des Skelets eine allgemeine Osteoporose. Die alkalische Serumphosphatase war erhöht, zur Zeit der I. Calciumbilanz betrug sie 110 u/l; Serumcalcium mit 8,5 mg% und anorganisches Phosphat im Serum mit 2,5 mg% lagen an der unteren Grenze der Norm.

Es wurden drei Calciumbilanzen innerhalb von drei Monaten durchgeführt. Während der I. Periode über 4 Tage erhielt der Patient eine Kost mit 300 mg Ca täglich, was etwa seiner gewohnten Calciumaufnahme entsprach. Anschließend erhielt er zusätzlich zur bisherigen Kost 4x 500 mg Calcium täglich als Brausetabletten, unter dieser Zufuhr wurde eine II. Bilanzstudie über 9 Tage durchgeführt.

Der Patient nahm nach der Entlassung aus der Klinik weiterhin 2 g Calcium pro Tag zusätzlich zur Nahrung ein. Bei einer ambulanten Kontrolle vier Wochen später war die alkalische Phosphatase auf 52 u/l abgefallen.

Zwei Monate nach der Entlassung wurde der Patient zu einer erneuten Kontrolle wieder stationär aufgenommen und es erfolgte eine III. Calciumbilanz über 12 Tage, wieder unter einer diätetischen Calciumzufuhr von 800 mg pro Tag. Die Einnahme der Calciumtabletten hatte der Patient bis unmittelbar vor der Wiederaufnahme fortgesetzt.

Abb. 5 S. Ba.



Die III. Calciumbilanz war im Gegensatz zu den beiden vorigen deutlich negativ; die tägliche Gesamtausscheidung von Calcium war fast doppelt so hoch wie bei der I. Bilanz zwei Monate vorher, wobei sich die Calciumausscheidung im Urin relativ stärker erhöht hatte. Es ist anzunehmen, daß während der 8 Wochen hoher oraler Calciumzufuhr eine gewisse Anpassung der Ca-

Tab. 4 S. Ba.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
I. Periode 26.-29. 3.	81 (17%)	395 (83%)	476 (100%)	800	+ 324
II. Periode 4.-12. 4	185 (27%)	497 (73%)	682 (100%)	2800	+ 2118
III. Periode 14.-25. 6.	278 (35%)	614 (65%)	892 (100%)	800	- 92

ciumausscheidung erfolgt war, die jetzt zu einer negativen Bilanz führte, weil die Zeit von 6 Tagen zwischen dem Absetzen der zusätzlichen Calciumeinnahme und dem Beginn der II. Bilanzperiode für eine erneute Einstellung des Körpers auf die erniedrigte Calciumzufuhr nicht ausreichte.

Fall Nr. 6

Osteoporose; Myxödem

V. Re. ♂, 58 J.

Hypogonadismus; lat. Diabetes mellitus

(311/65)

Der Patient hatte eine mäßige radiologische Osteoporose der Brust- und Lendenwirbelsäule, ein Myxödem, einen hypogonadotropen Hypogonadismus und einen latenten Diabetes mellitus. Serum-Calcium- und -Phosphatwerte sowie die alkalische Phosphatase waren normal.

Es wurden 2 Bilanzen im Abstand von zwei Monaten durchgeführt. Die I. Periode umfaßte 5 Tage; der Patient erhielt eine Diät mit 1000 mg Calcium täglich. Die Bilanz war in dieser Zeit stark negativ, wie die Abb. 6 und die Tab. 5 zeigen. Der Patient konnte sich anscheinend unter dieser Calciumzufuhr, die bei stoffwechselgesunden Personen als ausreichend angesehen wird (BORLE, 8), nicht im Calciumgleichgewicht halten.

Acht Wochen später folgte eine II. Bilanzperiode über 5 Tage, diesmal unter calciumarmer Kost (120 mg Ca täglich).

Die II. Bilanz war etwas stärker negativ als die erste: bei einer täglichen Calciumzufuhr von nur 22 % der I. Periode betrug die Gesamtausscheidung von Calcium 33 % der I. Periode. Mit anderen Worten: während die Calciumzufuhr um 88 % sank, verminderte sich die gesamte Calciumausscheidung nur um 67 %.

Die durchschnittliche Calciumausscheidung im Urin lag bei der zweiten Untersuchung deutlich über der anderer Patienten unter ähnlichen Bedingungen niedriger Calciumzufuhr. Wenn

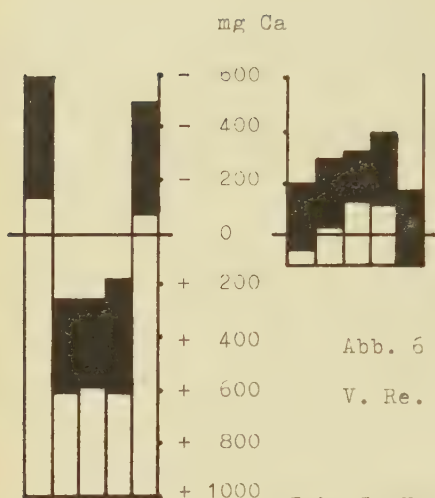


Abb. 6

V. Re.

Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	448	1138
2	336	396
3	327	421
4	414	404
5	413	1076
=====		
1	244	58
2	257	144
3	161	252
4	256	244
5	213	58

Tab. 5 V. Re.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
I. Periode 1.-5. 11.	388 (36%)	688 (64%)	1076 (100%)	1000	- 76
II. Periode 2.-6. 2.	226 (60%)	151 (40%)	377 (100%)	120	- 257
Differenz	162 = 42%	537 = 78%	699 = 65%	880 = 88% der I. P.	

keine tubuläre Nierenschädigung besteht, soll Hypercalciurie unter calciumarmer Diät ein Hinweis auf Osteoporose sein (HAAS 1966). BHANDARKAR u. NORDIN (1962) nehmen an, daß Patienten mit Osteoporose weniger als andere in der Lage sind, ihre Calciumausscheidung im Urin einer verminderten Zufuhr anzupassen.

Fall Nr. 7
M. Mi. f., 67 J.
(250/65)

Urämie bei chronischer Pyelonephritis
Serum-Calcium um 5 mg%
Kreatinin im Serum um 9 mg%

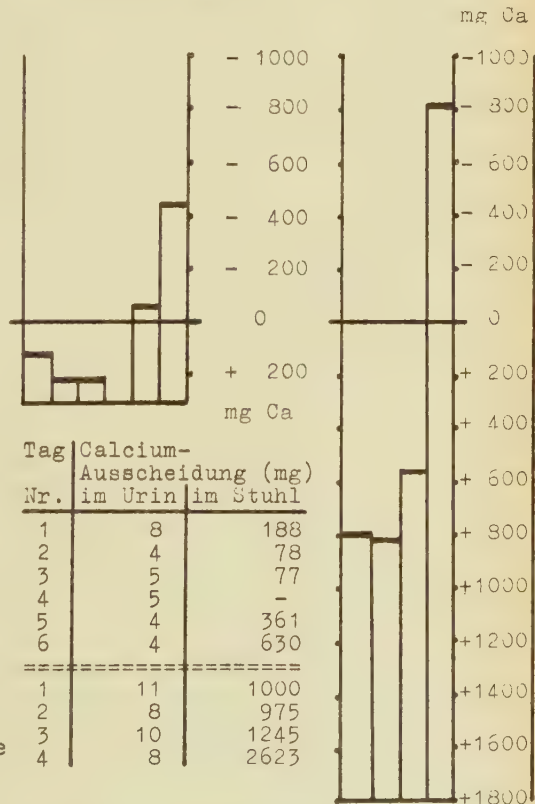
Die Patientin befand sich im Endstadium einer chronischen Pylonephritis. Röntgenologisch zeigte sich bei der Untersuchung des Schädels nur eine leichte Osteoporose; eine geringe Osteoporose der LWS und des Beckens wurde als altersentsprechend angesehen. Die Bilanzuntersuchung wurde in zwei Perioden im Abstand von einer Woche bei verschiedener Calciumzufuhr durchgeführt. Die Patientin, die sich in kachektischem Zustand befand und sehr inappetent war, erhielt keine Diät mit berechnetem Calciumgehalt, sondern natriumarme Kost, deren Calciumgehalt auf 300 mg täglich geschätzt wurde.

Abb. 7 M. Mi.

Die I. Bilanz war deutlich positiv. Die quantitative Calciumausscheidung in den Faeces entspricht der anderer Personen unter ähnlicher Zufuhr, während die minimale Calciumausscheidung im Urin durch die Niereninsuffizienz bedingt ist.

Im Anschluß an die I. Periode erhielt die Patientin zu ihrer beibehaltenen Kost 3x täglich 500 mg Calcium per os, die Bilanz wurde über 3 Tage verfolgt.

Während unter der um 500 % erhöhten Calciumzufuhr die Ausscheidung im Urin zwar um 80 % ansteigt, aber bei den niedrigen absoluten Werten praktisch konstant bleibt, ist die Calciumausscheidung in den Faeces entsprechend erhöht, was zum Teil Folge unvollständiger Absorption ist. Im Ganzen ist die II. Bilanz etwas stärker positiv als die erste; die Ausnutzung der auf das Fünffache erhöhten Calciumzufuhr beträgt rund 17 %.



Da die genaue Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Calcium nicht bekannt ist, kann man aus den beiden Bilanzen nur entnehmen, daß unter der stark erhöhten Calciumzufuhr eine Ver-

Tab. 6 M. Mi. Urämie

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium-zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
I. Periode 26.11.-1. 12.	5 (2%)	223 (98%)	228 (100%)	300	+ 72
II. Periode 8. -12.12.	9 (1%)	1460 (99%)	1469 (100%)	1800	+ 331
Differenz	4 = 80%	237 = 555%	1241 = 545%	1500 = 500% der I. P.	

Besserung der Calciumbilanz zu erzielen war.

Im allgemeinen besteht die Auffassung, daß bei chronischer renaler Insuffizienz die Absorption des Nahrungscalcium vermindert ist, während die endogene fäkale Calciumausscheidung nicht erhöht ist. Diese Auffassung ist durch statische und dynamische Bilanzuntersuchungen mehrerer Autoren belegt (z.B. LICHTWITZ u. Mitarb. 1961 (31), KAYE & SILVERMAN 1965 (24)); dagegen fanden McDONALD u. Mitarbeiter 1964 (34) bei Gesunden und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter einer Diät von 2000 mg Calcium als Zitrat über 15-20 Tage bei den niereninsuffizienten Patienten einen fast ebenso großen Anstieg der intestinalen Absorption und sind deshalb der Auffassung, daß die enterale Fähigkeit zur Calciumabsorption nicht gestört sei. Die niedrige tatsächliche Absorption und daher oft negative Bilanz bei niereninsuffizienten Patienten sei wahrscheinlich eine Folge der zwangsweise niedrigen Calciumausscheidung im Urin: da nur wenig Calcium ausgeschieden werde, brauche auch nur wenig aufgenommen zu werden.

Fall Nr. 8

M. Ba. ♀, 35 J.
(743/65)

Diabetes mellitus

chronische Pyelonephritis

Serum-Calcium 8,5 mg%

" -Phosphat 4,2 mg%

alkalische Phosphatase 24 u/l

Kreatinin im Serum 1,6 mg%

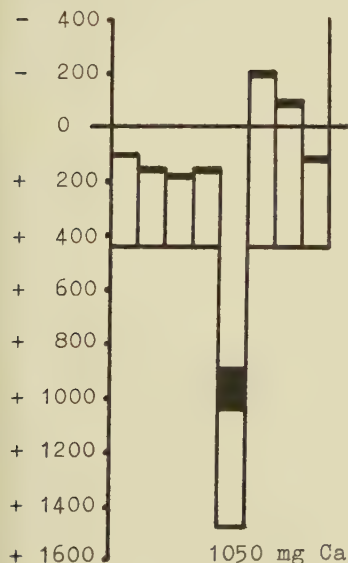
Bei der Patientin, die einen Diabetes mellitus und eine chronische Niereninsuffizienz aufgrund einer doppelseitigen Pyelonephritis mit Mb. KIMMELSTIEL-WILSON hatte, wurde eine Calciumbilanz über 8 Tage mit einem Calciuminfusionstest kombiniert. Mit der Diät erhielt sie 450 mg Calcium pro Tag zugeführt, am Infusionstag erhielt sie 1050 mg Calcium (15 mg/kg) infundiert. Die Calciuminfusion fand am 4. Tag der Untersuchungsperiode statt.

Aus der Tab. 7 ist die Bilanz ersichtlich, die sowohl über die ersten 4 Tage allein, als auch über die gesamte Untersuchungsperiode einschließlich der Infusion berechnet wurde.

Tab. 7 M. Ba.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calciumzufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
Bilanz der ersten 4 T.	17	271	288	450	+ 162
Bilanz der ges. U.-P.	32	375	406	582	+ 176

Abb. 8
M. Ba.



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	10	320
2	20	270
3	17	241
4	20	254
5	0- 4 h 4- 8 h 8-12 h 12-24 h nach Inf.	79 18 12 34 449
6	12	636
7	16	516
8	12	311

Die Bilanz ist etwa in gleichem Maße positiv bei ausschließlicher Berücksichtigung der ersten 4 Tage wie bei Berechnung einer Gesamtbilanz über alle 8 Tage einschließlich der Infusion.

Es fällt auf, daß am Infusionstag und an den beiden folgenden Tagen die Calciumausscheidung

im Stuhl deutlich höher ist als vorher, und zwar höher, als die täglich mit der Nahrung zugeführte Calciummenge. Selbst wenn man annimmt, daß infolge der i.v. Calciumzufuhr die intestinale Calciumabsorption vermindert war, müßte noch eine zusätzliche Calciumausscheidung über den Darm bzw. eine verminderte Reabsorption des mit den Verdauungssäften sezernierten Calcium (nach NORDIN beim Gesunden etwa 300 mg täglich (42)) angenommen werden; diese Überlegungen werden später noch diskutiert.

Die niedrige Calciumausscheidung im Urin ist durch die Niereninsuffizienz bedingt; immerhin konnte die Patientin unter der Belastung der Infusion die Calciumkonzentration im Urin, die sonst bei 1,5 mg% lag, noch um das Fünffache steigern, was nicht allen Patienten mit ähnlichem Grad eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist. Die Auswertung des Infusionstests ergab keinen Hinweis auf eine Knochenerkrankung (S. 44).

Fall Nr. 9

Chronische Lymphadenose

A. We. ♀, 71 J.

Osteoporose

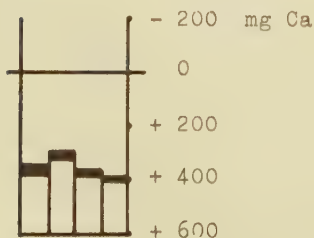
(213/65)

Neben der hämatologischen Erkrankung, die u.a. mit Steroiden behandelt wurde, bestand röntgenologisch eine schwere

Osteoporose besonders der LWS mit Fischwirbelbildungen. Osteolysen waren nicht nachweisbar; subjektiv bestanden starke Schmerzen im Bereich der unteren Brust- und oberen Lendenwirbelsäule, weshalb die Steroidbehandlung abgesetzt wurde.

Die Patientin erhielt schon längere Zeit vor der viertägigen Bilanzperiode eine Kost mit 600 mg Calcium pro Tag; ferner erhielt sie täglich 10 mg Primobolan per os.

Serum-Calcium, -Phosphat und alkalische Phosphatase waren im Normbereich.



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	30	222
2	28	277
3	27	210
4	21	190

Abb. 9 A. We.

Tab. 8 A. We.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium-zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
8.-11. 1.	27 (10%)	225 (90%)	252 (100%)	600	+ 348

Die Bilanz war bei der relativ geringen Calciumzufuhr, die der von der Patientin gewohnten entsprach, stark positiv. Es könnte sein, daß unter der anabolen Therapie eine Neubildung von Knochengewebe mit Bindung von Calcium an das Skelet stattgefunden hat. Andererseits ist ein Fehler in der Sammlung nicht sicher auszuschließen, obwohl die Gleichmäßigkeit der Calciumausscheidung eher dagegen spricht.

Fall Nr. 10

Senile Osteoporose

E. Be. ♀, 78 J.
(1381/65)

Bei der Patientin bestand röntgenologisch eine hochgradige Osteoporose der Brust- und Lendenwirbelsäule.

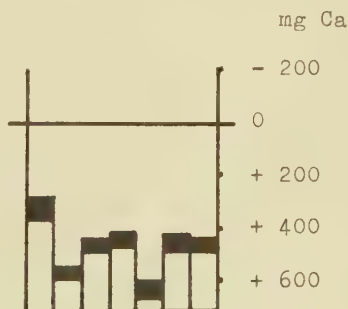
Klinisch fand sich kein Druck- oder Klopfeschmerz. Das Serum-Calcium lag mit 8,6 mg% an der unteren Normgrenze, das Serumphosphat betrug 3,7 mg%, die alkalische Phosphatase war mit 49 u/l leicht erhöht.

Abb. 10 E. Be.

Die Patientin erhielt eine Magenschonkost mit 700 mg Calcium pro Tag, die Untersuchungsperiode umfaßte 7 Tage.

Tag. | Calciumausscheidung (mg)
Nr. | im Urin | im Stuhl

1	70	346
2	46	121
3	45	214
4	49	239
5	60	45
6	59	220
7	38	211



Tab. 9 E. Be.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium-zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
19.-25. 3.	53 (21%)	200 (79%)	253 (100%)	700	+ 447

Die Bilanz war stark positiv; die Patientin schied nur 35 % der zugeführten Menge Calcium aus. Das normale Verhältnis der Urin- : Stuhlausscheidung läßt auf eine zuverlässige Sammlung schließen. Angeblich hat die Patientin ihre Diät auch immer aufgegessen.
Eine mögliche Erklärung für die stark positive Bilanz ist auch eine vorausgegangene langanhaltende Mangelernährung.

Fall Nr. 11

Histaminrefraktäre Anazidität

M. Me. ♀, 64 J.

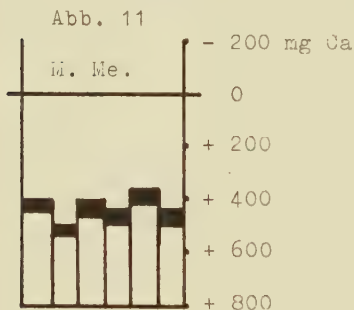
Osteoporose

(849/65)

Die Patientin hatte eine auffallende radiologische Osteoporose besonders des Beckens.

Das Serum-Calcium lag mit 8,8 mg% im unteren Normbereich; nach NIEPMANN (1961) ist die Calciumkonzentration im Nüchternblut bei anaziden Patienten signifikant niedriger als bei normaziden (38). Die alkalische Phosphatase lag mit 35-45 u/l an der oberen Normgrenze.

Die Patientin erhielt eine Diät mit 800 mg Calcium täglich, die Untersuchungszeit betrug 6 Tage.



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	44	351
2	43	265
3	53	335
4	44	315
5	58	381
6	56	301

Tab. 10 M. Me.

8.-14. 4.	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
	50 (18%)	325 (82%)	375 (100%)	800	+ 425

Die Bilanz war stark positiv, es wurde nur die Hälfte der zugeführten Calciummenge ausgeschieden.
Da die Resorption von Calcium aus der Nahrung bei fehlender Magensäure im allgemeinen verschlechtert ist (NIEPMANN), ist

das Ergebnis der Bilanz überraschend. Es läßt sich mit Sicherheit nur sagen, daß sich die Patientin zum Zeitpunkt der Untersuchung bei einer Kost mit mittlerem Calciumgehalt nicht in negativer Bilanz befand. Über die Entstehung ihrer Osteopathie besagt diese Feststellung nichts.

Fall Nr. 12

Diabetes mellitus

P. Ri. ♀, 76 J.

Osteoporose

(1017/65)

Die Patientin zeigte eine mäßiggradige Osteoporose im Bereich der Hände, der LWS und des Beckens; auf der Schädelaufnahme fand sich eine stärkere Entkalkung der Sella. Klinisch bestanden Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule. Serum-Calcium mit 9,9 mg%, -Phosphat mit 3,3 mg% und die alkalische Phosphatase mit 22 u/l waren im Normbereich.

Während der siebentägigen Untersuchungsperiode wurde eine Kost mit 1200 mg Calcium pro Tag gegeben.

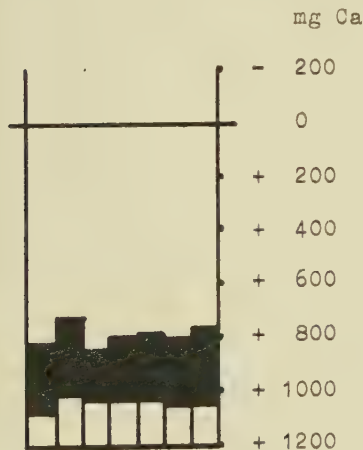


Abb. 12 P. Ri.

Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	240	142
2	270	203
3	187	171
4	218	185
5	234	180
6	246	166
7	278	164

Tab. 11 P. Ri.

Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Bi- lanz pro Tag (mg)
im Urin	im Stuhl	zu- sammen		
239	173	412	1200	+ 788
(58%)	(42%)	(100%)		

Unter der aus therapeutischen Gründen relativ hohen Calciumzufuhr war die Bilanz stark positiv. Bemerkenswert ist der gleichmäßig niedrige Anteil der Calciumausscheidung im Stuhl.

Die während der Untersuchungszeit recht konstante Calciumgesamtausscheidung von etwa 400 mg täglich entspricht etwa der gewohnten Calciumaufnahme der Patientin; eine Anpassung der Ausscheidung an die künstlich erhöhte Zufuhr konnte offenbar in der kurzen Einstellungszeit von wenigen Tagen nicht

erfolgen, so daß sich (vorübergehend?) eine starke Calciumretention ergab. Die calciumreiche Ernährung wurde in den folgenden Monaten von der Patientin zu Hause weitergeführt; die klinischen Beschwerden besserten sich darunter deutlich.

Fall Nr. 13

Parathyreooprive Tetanie

W. Li. ♂, 36 J.
(983/65)

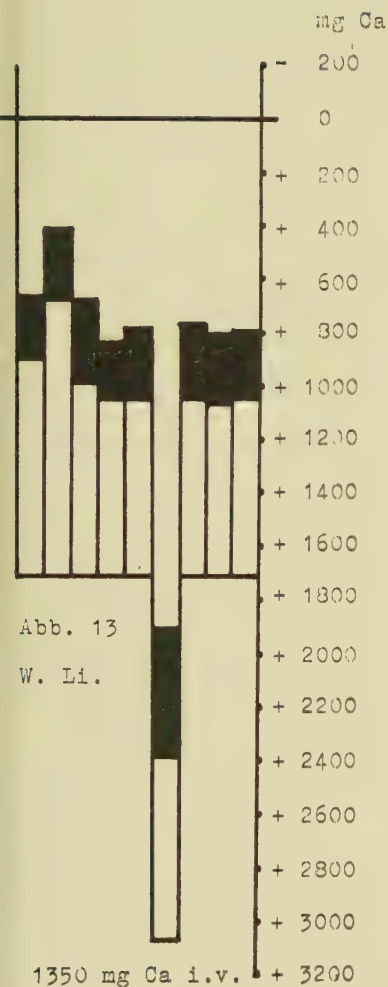
Bei diesem Patienten war vor 16 Jahren eine Strumaresektion durchgeführt worden. Drei Tage nach der Operation hatten typische tetanische Krämpfe eingesetzt, die in den folgenden Jahren immer wieder aufgetreten waren. Die Anfälle waren mit Calciuminjektionen sowie AT 10 behandelt worde; zweimal hatte man tierische Nebenschilddrüsen implantiert, die das Krankheitsbild aber nur vorübergehend bessern konnten. Der SerumCalciumspiegel bewegte sich um 6 mg%, das Serum-Phosphat lag bei 5,3 mg%. Im Jahre vor der vorliegenden Untersuchung, 1964, bestand bei dem Patienten eine negative Calciumbilanz (GOSSMANN, mündl. Mitteilung). Damals erhielt er während eines stationären Aufenthaltes 5 mg Vigantol pro Monat, 20 Tr. AT 10 täglich sowie 2x täglich 1 Teel. Caplex-Pulver; diese Medikamente nahm der Patient in der folgenden Zeit laufend ein, und als er im Jahr 1965 wegen einer anderen Erkrankung wieder stationär aufgenommen worden war, bewegte sich das Serum-Calcium an der unteren Normgrenze, obwohl die genannten Medikamente seit fast drei Wochen nicht mehr eingenommen worden waren. Alle übrigen Laborwerte waren unauffällig.

Bei der klinischen Untersuchung fiel als einziger krankhafter Befund ein Druck- und Klopfschmerz der HWS auf; die Röntgenuntersuchung erbrachte eine hochgradige Osteochondrose und eine geringfügige Osteoporose der Halswirbelsäule.

Der Patient erhielt eine Kost mit durchschnittlich 1700 mg Calcium pro Tag. Die Bilanzuntersuchung über 9 Tage wurde mit einem Calciuminfusionstest am 6. Tag verbunden. Die verschiedenen Möglichkeiten der Bilanzberechnung sind aus der Tab. 12 ersichtlich.

Tab. 12 W. Li.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calciumzufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zus.		
Bilanz der ersten 5 Tage	244	780	1024	1700	+ 676
Bilanz über 8 Tage (ohne Inf.-Tag)	248	732	980	1700	+ 720
Bilanz über 9 Tage (incl. Infusionstag)	274	726	1000	1850	+ 850



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	230	798
2	246	1049
3	276	729
4	207	665
5	262	664
6	vor Inf. 14	
	0-4 h	74
	4-8 h	127
	8-12 h	111
	12-24 h	147
	nach Inf. 670	
7	252	655
8	258	630
9	255	665

Die Bilanz über die ersten 5 Tage war stark positiv. Der Calciuminfusionstest ergab eine erniedrigte 12-Stunden-Ausscheidung von 13,7 % der infundierten Calciummenge, die Skeletretention war mit 65,5 % leicht erhöht. Beide Werte deuten in Einklang mit der positiven Bilanz auf eine erhöhte Calciumavidität des Skelets hin, die durch die vorhergehende Behandlung mit Vit. D und AT 10 gefördert worden war.

Fall Nr. 14

Gluten-Enteropathie

H. Em. ♂, 36 J.
(1964/65)

Die Erkrankung dieses Patienten hatte sich erstmals vor 11 Jahren manifestiert mit wiederholten Durchfällen, die nach eineinhalb Jahren von selbst zurückgingen.

Im Jahre vor der Untersuchung, 1964, traten wieder Durchfälle auf, und im April 1965 kam der Patient im Zustand der Kachexie in klinische Behandlung, mit einem bei 5,5 mg% liegenden Serum-Calciumspiegel und tetanischen Anfällen.

Bei der Durchuntersuchung fanden sich intestinale Absorptionsstörungen im Sinn eines Malabsorptionssyndroms, ferner wies

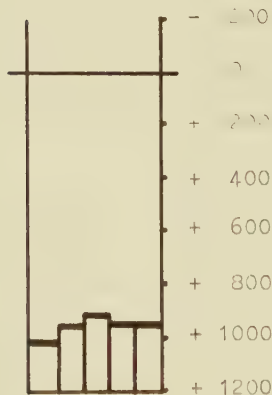
ein pathologischer PVP-Test darauf hin, daß der Patient auch körpereigenes Albumin über den Darm verlor. Im Verlauf eines längeren klinischen Aufenthaltes wurde die Diagnose einer Gluten-Unverträglichkeit gestellt und der Patient erhielt entsprechende Diät. Innerhalb von einem Jahr gingen die klinischen Beschwerden unter glutenfreier Kost weitgehend zurück; die Laborwerte und Resorptionsprüfungen normalisierten sich wesentlich langsamer, aber deutlich.

Tab. 13 H. Em.

	Calciumausscheidung pro Tag (mg)			Calciumzufuhr pro Tag (mg)	Bilanz pro Tag (mg Ca)
	im Urin	im Stuhl	zusammen		
25.-29. 4.	6 (2,5%)	234 (97,5%)	240 (100%)	1200	+ 960

Abb. 14

H. Em.



Tag Nr.	Calciumausscheidung (mg)	
	im Urin	im Stuhl
1	3	182
2	3	358
3	2	270
4	7	233
5	9	244

Während des ersten Klinikaufenthaltes des Patienten wurde eine Calciumbilanz über 5 Tage durchgeführt. Wegen des niedrigen Blutcalciumspiegels erhielt er eine auf 1200 mg Calcium pro Tag berechnete Diät.

Die Bilanz war sehr stark positiv; diese Feststellung ist insofern merkwürdig, als bei der Grundkrankheit durch die Steatorrhoe die enterale Calciumabsorption be-

hindert wird und außerdem in diesem Fall die exsudative Komponente der bestehenden Enteropathie einen zusätzlichen Verlust von Calcium in den Darm nahelegte (MILHAUD & VESIN 1961).

Der Patient hatte zu dieser Zeit noch keine glutenfreie Kost und noch keine Therapie, insbesondere noch kein Vitamin D erhalten, was die gute Absorption und Retention von Calcium erklären könnte. Andererseits ist bei der ziemlich gleichmäßigen fäkalen Calciumausscheidung und bei der guten Koopera-

tion des Patienten doch ein Fehler in der Sammlung unwahrscheinlich und es besteht die Möglichkeit, daß er wirklich den größten Teil des zugeführten Calcium aufgenommen und retiniert hat. Es bestanden zur Zeit der Bilanz zwar noch Fettstühle und Absorptionsstörungen für verschiedene Substanzen, aber keineswegs andauernde Durchfälle, so daß eine gute Absorption von Calcium nicht ausgeschlossen erscheint.

Die äußerst niedrige Calciumausscheidung im Harn wird bei Patienten mit Resorptionsstörungen häufig gefunden (KUHLEN-CORDT u. Mitarb. 1964). Unter den hier untersuchten Fällen fand sie sich in gleichem Grade sonst nur bei chronischer Niereninsuffizienz, die bei diesem Patienten nicht vorlag, oder bei stärkerem Calciumhunger des Skelets bei osteoplastischen Knochenmetastasen. In diesem Fall lag auch ein Calciumdefizit des gesamten Extrazellulärraums vor, was die verminderte Calciumausscheidung im Urin als Sparmaßnahme einleuchtend macht. Radiologisch bestand nur eine leichte bis mäßige Osteoporose von Schädel, Händen und Beckenknochen, Zeichen von Osteomalazie fanden sich nicht. Die alkalische Phosphatase war mit 33 u/l im Normbereich und während der monatelangen klinischen Beobachtungszeit nie erhöht.

Die beiden angefügten Tabellen geben eine Übersicht über die durchgeführten Bilanzen. Auf der Tab. 14 b ist für einige Fälle das Produkt aus Serum-Calcium und -Phosphat (mg%) angegeben, das bei stoffwechselgesunden Personen über 30 liegen sollte (NORDIN; 42).

Der durchschnittliche prozentuale Anteil der Calciumausscheidung im Urin an der Gesamtausscheidung wird für gesunde Personen bei gemischter Kost mit 12 % angegeben (57)¹⁾. Nach den eigenen Erfahrungen besteht aber keine Beziehung der Abweichung von diesem Wert zu dem Schweregrad einer Calciumstoffwechselstörung. Die Abb. 15 zeigt die Verteilung der Calciumausscheidung auf Stuhl und Harn für 16 untersuchte Fälle, nach zunehmendem Anteil der Calciumausscheidung im Urin geordnet. Es findet sich hierfür eine Schwankungsbreite

¹⁾ Documenta Geigy; Wissenschaftl. Tabellen, 6. Aufl. 1960

Tab. 14 a

Übersicht über die durchgeführten Calciumbilanzen

Fall Nr.	Diagnose Alter	Bilanz- dauer (Tage)	Calcium- Zufuhr pro Tag (mg)	Calciumausschei- dung pro Tag(mg)			Bilanz pro Tag (mg Ca)
				im Urin	im Stuhl	zus.	
1	T.Ko. ♂ 54 J. Adipositas	11	ca. 500	109	336	445	ausgegl.
2	S.Ab. ♂ 28 J. Exsud. Ent.	a) 6	1525	210	1723	1933	- 407
		b) 6	1000	133	875	1008	- 8
3	E.Wi. ♀ 35 J. p. Tetanie	a) 4	1000	245	391	636	+ 364
		b) 3	2080	275	857	1132	+ 948
4	M.St. ♀ 56 J. Mb. PAGET	a) 3	1000	174	434	608	+ 392
		b) 7	1000	203	752	955	+ 45
5	S.Ba. ♂ 69 J. Mb. PAGET	a) 4	800	81	395	476	+ 324
		b) 9	2800	185	497	682	+ 2118
		c) 12	800	278	614	892	- 92
6	V.Re. ♂ 58 J. Osteoporose	a) 5	1000	388	688	1076	- 76
		b) 5	120	226	151	377	- 257
7	M.Mi. ♀ 67 J. chr. Urmie	a) 6	ca. 300	5	223	228	+ 72
		b) 4	ca. 1300	9	1450	1469	+ 331
8	M.Ba. ♀ 35 J. Niereninsuff.	4	450	17	271	288	+ 162
9	A.We. ♀ 71 J. Osteoporose	4	600	27	225	252	+ 348
10	E.Be. ♀ 78 J. Osteoporose	7	700	53	200	253	+ 447
11	M.Me. ♀ 64 J. Osteoporose	6	800	50	325	375	+ 425
12	P.Ri. ♀ 76 J. Osteoporose	7	1200	239	137	412	+ 788
13	W.Li. ♂ 36 J. p. Tetanie	5	1700	244	780	1024	+ 676
14	H.Em. ♂ 36 J. Gluten-Ent.	5	1200	6	234	240	+ 960

Tab. 14 b

Pro Tag ausgeschiedene Menge Calcium in % der pro Tag
zugeführten Dosis:

$$\text{Ca}_{\text{Aussch.}} \times 100$$

$$\text{Ca}_{\text{Zufuhr}}$$

Fall Diagnose Nr. Alter	Calcium- zufuhr pro Tag (mg)	Calciumausscheidung pro Tag (% der Zufuhr)			Serum- Ca x Ph. (mg%)
		im Urin	im Stuhl	zus.	
2 S.Ab. ♂ 28 J. Exsud. Ent.	a) 1525 b) 1000	14 13	113 88	127 101	22
3 E.Wi. ♀ 35 J. p. Tetanie	a) 1000 b) 2080	25 13	39 41	64 54	55 68
4 M.St. ♀ 56 J. Mb. PAGET	a) 1000 b) 1000	18 20	43 75	61 95	40 42
5 S.Ba. ♂ 69 J. Mb. PAGET	a) 800 b) 2800 c) 800	10 6 35	49 18 77	59 24 110	26
6 V.Re. ♂ 58 J. Osteoporose	a) 1000 b) 120	39 180	69 126	108 306	38 33
7 M.Mi. ♀ 67 J. chr. Urämie	a) 300 b) 1800	2 0,4	74 81	76 81	
8 M.Ba. ♀ 35 J. Niereninsuff.	450	4	60	64	39
9 A.We. ♀ 71 J. Osteoporose	600	4	38	42	38
10 E.Be. ♀ 78 J. Osteoporose	700	7	28	35	32
11 M.Me. ♀ 64 J. Osteoporose	800	6	41	47	29
12 P.Ri. ♀ 76 J. Osteoporose	1200	20	14	34	33
13 W.Li. ♂ 36 J. p. Tetanie	1700	14	46	60	34
14 H.Em. ♂ 36 J. Gluten-Ent.	1200	0,5	19	20	27

von 1 - 61 %, wobei die niedrigsten Werte durch eine Niereninsuffizienz bedingt sind, sonst aber bei der vorliegenden Zahl der Patienten weder eine Beziehung zum Schweregrad der Osteopathie noch zur Höhe der Calciumzufuhr besteht. Für denselben Patienten steigt bekanntlich im allgemeinen (s. die Abb. 15) der relative Anteil der fäkalen Calciumausscheidung mit der Calciumzufuhr (KNAPP 1947).

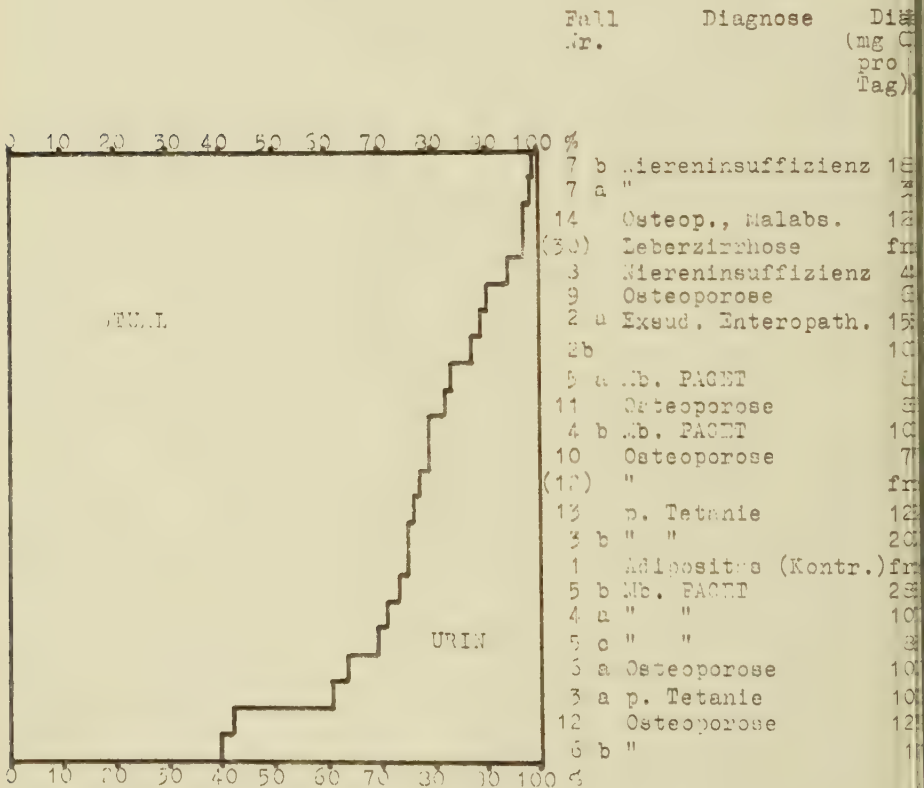


Abb. 15 Verteilung der Calcium-Gesamtausscheidung auf Stuhl und Urin (% der Gesamtausscheidung) Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die Gruppe der Infusionstests.

2) Calciuminfusionstests nach NORDIN & FRASER (1956)

Nachdem die methodischen Einzelheiten im vorigen Abschnitt beschrieben wurden, folgen hier zunächst eine stichwortartige Darstellung der wichtigsten klinischen und röntgenologischen Befunde der einzelnen Patienten sowie der Ergebnisse des Infusionstests mit einer kurzen Kritik. Die Beurteilung stützt sich auf die von FINLAY, NORDIN u. FRASER angegebenen Normalwerte, die aus einem noch relativ kleinen Krankengut von 21 bzw. 10 Patienten ohne Calciumstoffwechselstörung gewonnen wurden; deshalb gaben die Autoren neben den üblichen statistischen Daten die absoluten Grenzwerte dieser Patienten-Gruppe an.

Die statistischen Größen sind folgende:

(ausgeschiedene bzw. theoretisch im Skelet retinierte Menge Calcium in % der infundierten Dosis)

Für die "12-Stunden-netto-Calciumausscheidung" im Urin:

"normale" Patienten 33 - 53 % $\bar{x} = 41,4 \%$ $s = 7,0 \%$
 $\bar{x} \pm 2s = 27 - 55 \%$

Für die "4-Stunden-Skeletretention":

"normale" Patienten 50 - 62 % $\bar{x} = 55,2 \%$ $s = 3,3 \%$
 $\bar{x} \pm 2s = 48,6 - 61,8 \%$

In den Fällen, wo eine Dysproteinämie bestand, wurden die Berechnungen nach einer von den Autoren angegebenen Formel korrigiert. Korrekturen erfolgten in 7 von 26 Fällen (27%); die Abweichungen der unkorrigierten Werte von den korrigierten betrugen -2,8 bis +2,9 %, nur in einem Fall (Nr. 28) mit starker Dysproteinämie 10 %. Durch die Korrektur wurde die Aussagekraft der Werte in keinem Fall entscheidend verändert.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Infusionstests gibt die angefügte Tabelle. Der Einfachheit halber wurde der 12-Stunden-Calciumausscheidung mit "A" bezeichnet, die 4-Stunden-Skeletretention mit "B".

a) Patienten ohne erkennbare Calciumstoffwechselstörung

Fall Nr. 1

abklingende Hepatitis epidemica

K. Da. ♀, 62 J.

Diät: ca. 1 g Calcium pro Tag

(2417/65)

Infusion: 810 mg Calcium

		Serum-Calcium -Phosphat (mg%)	
vor der Infusion		10,1	3,5
nach " "		13,8	3,5
am nächsten Tag			alkal.
	8 h	9,1	3,6
	10 h	8,4	3,8
			Phosphatase 62 u/l

Tab. 15 Calciumausscheidung
(mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	Stuhl
1		274	-
2		233	315
3		325	145
4		344	177
5	0 - 4	157	
	4 - 8	147	
	8 - 12	167	-
	12-24	234	

Die Patientin ist im Hinblick auf den Calciumbelastungstest als Kontrollperson zu betrachten. Calcium- und Phosphatwerte lagen im Normbereich; die Röntgenuntersuchung des Skelets und Schichtaufnahmen der Wirbelsäule ergaben keinen Hinweis auf Osteoporose.

Die gering erhöhte alkalische Phosphatase, die innerhalb des Krankheitsverlaufes am Abfallen war, ist durch vorübergehende intrahepatische Cholestase zu erklären.

A = 40 %

B = 50,3 % Beide Werte sind unauffällig.

Fall Nr. 2

Zustand nach infektiöser Enteritis

G. Fi. ♂, 26 J.

Diät: Vollkost; keine Ca-Berechnung

(3139/66)

Infusion: 1180 mg Calcium

		Serum-Calcium	
vor der Infusion		9,7 mg%	alkalische
nach " "		13,0 mg%	Phosphatase 17 u/l

Tab. 16 Calciumausscheidung
(mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin
1	0 - 4	276
	4 - 8	157
	8 - 12	54
	12 - 24	128
2		147

Dieser sehr kräftige, früher nie ernsthaft kranke Patient, der fünf Jahre bei der Marine gedient hatte, war akut an einer durch Salmonella typhimurium verursachten Gastroenteritis mit anfangs blutigen Durchfällen erkrankt. Nach Schwinden aller klinischen Krankheitszeichen und bei subjektivem Wohlbefinden wurde der Test durchgeführt.

Alle Laborwerte waren normal; eine Einschränkung der Nierenfunktion bestand nicht.

A = 35,3 % normal

B = 45,5 % leicht erniedrigt; rechnerisch kommt die niedrige Skeletretention durch die relativ hohe Calciumausscheidung innerhalb der ersten 4 Stunden zustande: es wurde in dieser Zeit fast 1/4 der infundierten Dosis ausgeschieden, der Serum-Calcium-Anstieg war durchschnittlich hoch. Unter der Belastung der Infusion liegt hier eine relative Hypercalciurie vor. Nach HAAS (1966), der einen etwas anderen Calciuminfusionstest durchführt (16), aber ähnliche Werte erhält, führt Hypercalciurie beim Gesunden zu einer verminderten Skeletretention, so daß im Gegenteil eine normale Skeletretention bei Hypercalciurie für eine vermehrte Calciumavidität sprechen würde. Eine pathologische Bedeutung kommt dem erniedrigten Wert hier anscheinend nicht zu.

b) Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verschiedener Ursache und verschiedenen Grades

Fall Nr. 3 chronische Glomerulonephritis
F. Mi. ♂, 65 J. Diät: ca. 120 mg Calcium pro Tag
(542/65) Infusion: 900 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)	
vor der Infusion	8,6	4,2	alkalische
nach " "	12,9	4,8	Phosphatase
			19 u/l

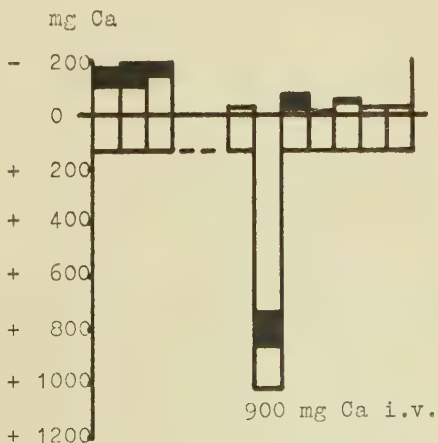
Kreatinin im Serum 4-5 mg%

Der Patient hatte die calciumarme Diät seit drei Tagen vor Untersuchungsbeginn erhalten.

Tab. 17 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		51	243
2		78	235
3		35	274
11		7	165
12	vor Inf.	6	
	0 - 4	28	
	4 - 8	45	
	8 - 12	17	153
	12 - 24	26	
13		34	166
14		6	142
15		3	182
16		3	141
17		1	140

Abb. 16 F. Mi.



Der Abb. 16 ist zu entnehmen, daß die Calciumbilanz zuerst stark negativ war. Vierzehn Tage später hatte eine deutliche Anpassung stattgefunden, wobei die Calciumausscheidung im Urin auf minimale Werte zurückgegangen war. Wegen Unregelmäßigkeiten der Sammlung ist eine Woche ausgelassen.

A = 9,3 % stark erniedrigt; durch die Niereninsuffizienz bedingt

B = 51,9 % unauffällig

Fall Nr. 4 chronische Pyelonephritis
M. Ba. ♀, 35 J. Diabetes mellitus; Mb. KIMMELSTIEL-WILSON
 (743/65) Diät: ca. 450 mg Calcium pro Tag
Infusion: 1050 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	8,5	4,2	alkal. Ph. 24 u/
nach " "	11,6	4,8	Kreatinin 1,6 mg%

Bei dieser Patientin wurde gleichzeitig eine Calciumbilanz durchgeführt, die als Fall Nr. 8 (S. 28) beschrieben ist.

A = 9,4 % stark erniedrigt; durch die Niereninsuffizienz bedingt

B = 57,6 % unauffällig

Fall Nr. 5 chronische Glomerulonephritis
E. He. ♂, 28 J. Diät: 120 mg Calcium pro Tag
 (1684/65) Infusion: 1080 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	6,8	8,6	
nach " "	10,6	8,0	Kreatinin 10,6 mg%

Tab. 18 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		34	602
2	0 - 4	3	
	4 - 8	9	
	8 - 12	4	108

Auch in diesem Fall hatte noch keine Anpassung an die calciumarme Diät stattgefunden.

A = 1,5 % stark erniedrigt; durch die Niereninsuffizienz bedingt

B = 65 % leicht erhöht; Hinweis auf ge-

steigerte Calciumavidität des Skelets. Möglicherweise liegt hier ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vor.

Fall Nr. 6 chronische Niereninsuffizienz bei
J. Ei. ♂, 65 J. unbekannter Ausgangserkrankung
 (196/67) Diät: natriumarme Kost ohne Calciumberechnung
Infusion: 875 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	9,1	5,0	alkal. Ph. 23 u/l
nach " "	13,1		Kreatinin 2,5 mg%

Tab. 19 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1	(0 -24)	43
2	0 - 4	18
	4 - 8	57
	8 -12	16
	12 -24	54

A = 8 % stark erniedrigt;
 durch die Nieren-
 insuffizienz bedingt

B = 58,8 % unauffällig

Fall Nr. 7 chronische Pyelonephritis

M. Vi. ♀, 63 J. Diabetes mellitus

(779/65) Diät: 340 mg Calcium pro Tag
Infusion: 780 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	8,4	3,6	alkal. Ph. 18 u/l
nach " "	11,4	4,5	
am nächsten Tag			
8 h	10,6	4,3	Kreatinin 1,4 mg%
10 h	10,3	4,2	

Tab. 20 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	(mg) im Urin	Stuhl
1		58	282
2		46	220
3	vor Inf.	13	
	0 - 4	74	
	4 - 8	144	
	8 -12	68	-
	12 -24	15	
4		32	210
5		41	-
6		40	488
7		39	-

A = 33,3 % Beide Werte
 liegen im Norm-
 bereich; eine
 stärkere Nieren-
 insuffizienz, die zu einer
 verminderten 12-Stunden-Cal-
 ciumausscheidung im Urin
 führen würde, liegt hier
 noch nicht vor.

Die Calciumbilanz der Patien-
 tin war unter der Diät mit
 etwa 340 mg Calcium täglich,
 was ihrer gewohnten Calcium-
 aufnahme entsprach, annähernd
 ausgeglichen.

Die Infusionstests bei den Patienten mit Niereninsuffizienz
 wurden probeweise durchgeführt mit der Frage, ob sich daraus

im Einzelfall Anhaltspunkte für das Vorliegen einer renalen Osteopathie und Aufschlüsse über die Art derselben ergeben würden, da die Knochendestruktionen infolge chronischer Niereninsuffizienz je nach Überwiegen des Calciummangels oder der Ausprägung eines sekundären Hyperparathyreoidismus verschiedenen Charakter haben können (SOMMERKAMP u. Mitarb. 1965).

Zusammenfassend ist zu dem Test bei Patienten mit renaler Insuffizienz zu sagen, daß eine verminderte 12-Stunden-netto-Calciumausscheidung im Urin nach i.v. Calciumbelastung keine Aussage über den Calciumstoffwechsel des Skelets erlaubt; die Erniedrigung der Größe geht etwa dem Grad der Niereninsuffizienz parallel, ohne daß aus den hier vorliegenden Ergebnissen ein weiterer Zusammenhang ersichtlich wird.

Es interessiert natürlich die Frage, wo das per infusionem zugeführte Calcium bleibt, da die Ausscheidung im Urin in den meisten Fällen stark vermindert ist und die berechnete 4-Stunden-Skeletretention, die von FINLAY, NORDIN u. FRASER als Maß für die endgültige Skeletretention angesehen wird (außer bei Osteoporose und verminderter Calciumavidität) (13), bei keinem der hier untersuchten Patienten wesentlich erhöht war. Da eine verzögerte Ausscheidung im Urin nicht deutlich nachzuweisen war und der erhöhte Serum-Calciumspiegel im Verlauf weniger Tage zum Ausgangswert zurückkehrt, muß angenommen werden, daß das überschüssige Calcium entweder doch noch verzögert - und vielleicht nur vorübergehend - an das Skelet gebunden oder im Weichteilgewebe abgelagert oder vermehrt über den Darm ausgeschieden wird. Im Fall Nr. 4 der Testgruppe (S. 28 u. S. 44) wurde die letzte Möglichkeit nahegelegt, da die fäkale Calciumausscheidung an den beiden Tagen nach der Infusion deutlich höher war als die diätetisch zugeführte Calciummenge. Natürlich ist das kein Beweis für die Vermutung, da sich Schwankungen in der Stuhlkonsistenz und damit Schwankungen des fäkalen Calciumgehaltes sehr stark auswirken können; außerdem läßt sich ohne Isotopenstudium nicht sagen, ob eine echte Mehrausscheidung über den

Darm oder eine verminderte Reabsorption des mit den Verdauungssäften sezernierten Calcium vorliegt, und wie hoch dieses im Einzelfall ist; die Möglichkeit scheint jedoch zu bestehen.

Bei zwei anderen Patienten dieser Gruppe, Nr. 3 und Nr. 7, konnte nach der Calciuminfusion keine Erhöhung der Calciumausscheidung im Stuhl nachgewiesen werden, in den beiden übrigen Fällen wurde nur die Calciumausscheidung im Urin gemessen.

c) Patienten mit radiologischer Osteoporose

Fall Nr. 8 Chlollelithiasis; Osteoporose

A. Gi. ♀, 63 J. Diät: 120 mg Calcium pro Tag
(140/65) Infusion: 650 mg Calcium

Serum-Calcium - Phosphat (mg%)

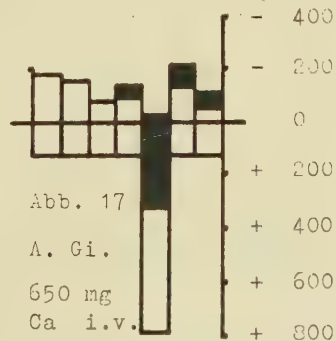
vor der Infusion	9,4	4,7	
nach " "	10,3	3,7	alkal. Phosph.
			18 u/l

am nächsten Tag 8 h 10,0

mg Ca

Tab. 21 Calciumausscheidung (mg)

Tag	Zeit nach		
Nr.	Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		fehlt	291
2		"	280
3		"	200
4		38	211
5	0 - 4	59	
	4 - 8	95	
	8 - 12	88	455
	12 - 24	105	
6		72	250
7		48	180



Bei der Röntgenuntersuchung des Skelets fand sich eine stärkere Entkalkung der Schädelkalotte, eine hochgradige Osteoporose sämtlicher Lendenwirbelkörper und Rippenansätze sowie aller Beckenknochen; Wirbelkörperereinbrüche waren nicht nachweisbar.

A = 34,5 % unauffällig

B = 81,7 % stark erhöht; spricht gegen (reine) Osteoporose. Der Wert, der bei ausgeprägter

Osteomalazie zu erwarten wäre, ist nicht ohne weiteres erklärbar. Der Anstieg des Serum-Calcium während der Infusion ist mit 0,9 mg% im Vergleich zu allen übrigen Patienten gering (mittlerer Serum-Calcium-Anstieg während der Infusion unter 28 Patienten 3,2 mg%; bei NORDIN unter 21 gesunden Personen 3,1 mg%). Eine vermehrte Calciumausscheidung über den Stuhl, der in diesem Fall auch untersucht wurde, war nicht festzustellen. Da auch die alkalische Phosphatase normal war, ist am ehesten ein Irrtum bei der Bestimmung des Serum-Calciumwertes nach der Infusion anzunehmen. Die Abb. 17 zeigt eine stark negative Bilanz unter der calciumarmen Diät, an die offenbar noch keine Anpassung bestand.

Fall Nr. 9

Osteoporose

M. Si. ♀, 73 J.
(361/65)

Diät: 120 mg Calcium pro Tag
Infusion: 850 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)	
vor der Infusion	8,2	4,0	
nach " "	13,6	4,1	
am nächsten Tag			
8 h	10,6	3,8	alkal. Phosph.
10 h	9,9	4,0	18 u/l

Tab. 22 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		102
2		115
3		185
4		186
5	0 - 4	198
	4 - 8	164
	8 - 12	68
	12 - 16	48
	16 - 20	33
	20 - 24	10
6		262
7		210

Bei dieser Patientin bestand klinisch ein Druckschmerz im Bereich der BWS, ferner eine Hyperästhesie im Hautgebiet des 8.-10. Dorsalsegmentes. Röntgenologisch zeigte sich ein Bruch des 8. BWK und ein Deckplatteneinbruch des 10. BWK bei hochgradiger Osteoporose der gesamten Brust- und Lendenwirbelsäule, ferner eine hochgradige, grobstrahlige Entkalkung der Beckenknochen sowie am Schädel eine Entkalkung des Stirn- und Scheitelbeins und der Sella.

A = 40 % unauffällig

B = 25 % stark erniedrigt;

spricht stark für Osteoporose. Eine erhöhte 12-Stunden-Ausscheidung, wie sie bei der ausgeprägten Osteoporose zu erwarten wäre, findet sich hier nicht. Obwohl keine faßbare Nierenfunktionsstörung besteht (Kreatinin i. Ser. 0,9 mg%), steigt der Serum-Calciumspiegel unter der Infusion um 5,4 mg% an. Die Calciumausscheidung im Harn ist an den beiden folgenden Tagen noch deutlich erhöht, während der relativ stark erhöhte Serum-Calciumwert entsprechend langsam zurückgeht.

In diesem Fall gibt die Berechnung von B einen eindeutigen Hinweis auf Osteoporose, obwohl A normal ist. Solche Fälle befanden sich auch unter dem Patientengut von NORDIN u. Mitarbeitern, die meinen, daß "die kompliziertere Berechnung genauer" sei.

Die fäkale Calciumausscheidung ist wegen unvollständiger Sammlung des Stuhls nicht aufgeführt; sie überstieg die renale um etwa das Doppelte, so daß während der niedrigen Calciumzufuhr auch hier eine stark negative Bilanz vorlag.

Die Hypercalciurie unter calciumarmer Kost ist nach der Ansicht von BHANDARKAR & NORDIN 1962 (7) und von HAAS 1966 (10, 17) schon als Hinweis auf Osteoporose anzusehen.

Fall Nr. 10	Osteoporose
<u>E. Be.</u> ♀, 78 J.	(vgl. Fall Nr. 10 der Bilanzreihe S. 31)
(1381/65)	<u>Diat:</u> 700 mg Calcium pro Tag
	<u>Infusion:</u> 750 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)
vor der Infusion	8,5	3,7
nach " "	13,5	

Die Patientin hatte innerhalb von 6-8 Monaten durch zunehmende Kyphosierung der BWS 4 cm an Größe abgenommen. Klinisch bestand kein Klopff- oder Stauchschmerz der Wirbelsäule; bei der Röntgenuntersuchung zeigte sich eine hochgradige Osteoporose der Brust- und Lendenwirbelsäule mit fischwirbelartigen Deformierungen im Bereich der BWS.

A = 27,2 % an der unteren Normgrenze; mit einer leichteren Osteomalazie vereinbar

B = 37,4 % deutlich erniedrigt; spricht stark für Osteoporose

Auch hier weist B auf die Osteoporose hin, obwohl A normal ist. Beide Werte zusammen mit der leicht erhöhten alkalischen Phosphatase sprechen für eine gemischte calcipenische Osteopathie mit Überwiegen der Porose.

Die vorhergehende Calciumbilanz (S. 31) unter einer Calciumzufuhr von 700 mg pro Tag war stark positiv, bei dem Alter der Patientin war jedoch eine ausreichende Kooperation fraglich.

Fall Nr. 11	
<u>E. Lö.</u> ♀, 70 J.	Osteoporose
(781/65)	Polyarthrose

Diät: 120 mg Calcium pro Tag
Infusion: 810 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 8,9 4,9 alkal. Ph. 16 u/l

Tab. 25 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (n)	im Urin	im Stuhl
1		48,5	440
2		150	147
3		131	226
4		250	285
5		165	189
6		470	332
7		275	100
8	0 - 4	55	
	4 - 8	291	
	8 - 12	140	fehlt
	12 - 24	193	

Klinisch fand sich eine Klopfempfindlichkeit sämtlicher Halswirbeldornfortsätze; röntgenologisch waren alle Knochen im Sinn einer Osteoporose vermehrt strahlendurchlässig. Nach der Infusion wurde kein Blut abgenommen, daher erfolgte keine Berechnung der Skeletretention.

a = 51 % innerhalb der Norm relativ hoch; der

Wert ist mit einer mäßigen Osteoporose durchaus vereinbar.

Aus der Tab. 25 ist ersichtlich, dass sich die Patientin unter

der calciumarmen Kost, die sie seit drei Tagen vor Untersuchungsbeginn erhielt, in stark negativer Bilanz befand.

Auch in diesem Fall weist eine relative Hypercalciurie unter calciumarmer Kost auf eine verminderte Calciumavidität des Skelets hin.

Fall Nr. 12 Pericarditis bei akutem Schub einer
E. Ri. p. 52 J. rheumatoiden Arthritis; Osteoporose
 (2589/65) Diät: Diabetesdiät mit 1800 kcal; keine
 Calciumberechnung
Infusion: 685 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 9,7 2,7
 nach " " 15,0 3,7 alkal. Ph. 28 u/L
 am nächsten Tag 11,7

Bei dieser Patientin bestand ein Klopfschmerz über der Lendenwirbelsäule. Die Röntgenuntersuchung zeigte eine hochgradige Osteoporose der gesamten Wirbelsäule mit fischwirbelartigen Verformungen im Bereich der LWS und Kompressionsfrakturen des 1. und 2. Lendenwirbels. Die Laborwerte waren unauffällig.

Seit etwa drei Wochen vor der Untersuchung hatte die Patientin zu ihrer gewohnten Konst 3 g Calcium täglich in Form von Brausetabletten zu sich genommen.

Tab. 24 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		120	491
2		46	-
3		16	358
4	0 - 4	108	
	4 - 8	97	
	8 - 12	100	-
	12 - 24	114	
5		75	220

A = 41,6 % unauffällig

B = 31,7 % stark erniedrigt;
spricht für
Osteoporose

Fall Nr. 13 Osteoporose

H. Di. ♀, 54 J. Diät: 120 mg Calcium pro Tag
(2466/65) Infusion: 930 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	10,2	4,6	
nach " "	13,8		
am nächsten Tag	10,0		alkal. Ph. 60 u/l

Tab. 25 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		162
2		122
3		183
4		159
5	0 - 4	224
	4 - 8	207
	8 - 12	156
	12 - 24	64
6		214

Röntgenologisch fand sich eine hochgradige Entkalkung des Beckens und der Schenkelhäuse von diffus-strähnigem Charakter; die Aufnahme der Hände zeigte eine geringe Osteoporose, osteolytische Herde waren nicht zu erkennen.

A = 54,8 % leicht ernöt

B = 42,8 % deutlich erniedrigt

Beide Werte passen gut zusammen und sprechen für Osteoporose. Die ernötte alkalische Phosphatase läßt an gleichzeitige malazische Knochenveränderungen denken. Auch hier bestand eine Hypercalciurie unter calciumarmer Kost.

Fall Nr. 14 Osteoporose

M. El. ♀, 68 J. Diät: durchschnittlich 62 mg pro Tag
(2188/65) (34-108 mg Calcium)
Infusion: 780 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	8,9	4,2	
nach " "	11,8	4,2	
am nächsten Tag	9,8	4,1	alkal. Ph.
2 Tage später	9,1	3,5	28 u/l

Tab. 26 Calciumausscheidung
(mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1	0 - 4	68	1262
	4 - 8	19	
	8 - 12	37	
	12 - 24	-	
2		fehlt	139
3		"	1226

Neben osteochondrotischen Veränderungen bestand eine mäßiggradige radiologische Osteoporose der Wirbelkörper, Hand- und Beckenknochen.

A = 28,7 % an der unteren Normgrenze

B = 60 % innerhalb des Normbereiches relativ hoch.

Beide Werte korrelieren gut, sprechen aber gegen eine stärkere Osteoporose.

Die hohe Calciumausscheidung im Stuhl ist durch Obstipation bei einer unmittelbar vorhergegangenen calciumreichen Ernährung bedingt.

Fall Nr. 15

Rheumatoide Arthritis ; Osteoporose

S. Sch. ♀, 68 J.
(2487/65)

Diät: ca. 1000 mg Calcium pro Tag

Infusion: 720 mg Calcium

Serum-Calcium - Phosphat (mg%)

vor der Infusion

8,8

nach " "

13,6

am nächsten Tag

10,3

4 Tage später

9,5

alkalische Phosph.

Tab. 27 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1	0 - 4	100
	4 - 8	45
	8 - 12	5
	12 - 24	108

Röntgenologisch fand sich eine mäßige Osteoporose der LWS und eine stärkere Osteoporose der Handknochen.

A = 29,2 % unterer Normbereich

B = 34,5 % stark erniedrigt; spricht für Osteoporose.

Bei der erhöhten alkalischen Phosphatase kann auch eine gemischte Osteopathie vorliegen.

Fall Nr. 16

Adipositas; Osteoporose

A. Vo. ♂, 16 J.
(2747/65)

Verdacht auf Osteogenesis imperfecta

Diät: 800 mg Calcium pro Tag

Infusion: 1015 mg Calcium

Serum-Calcium - Phosphat (mg%)

vor der Infusion

9,7

4,8

4 Stunden nach

Ende der Infusion

10,8

18 Stunden später

10,3

21 Stunden später

10,1

alkal. Phosph. 59 u/l

Tab. 28 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		324
2		123
3	0 - 4	343
	4 - 8	41
	8 - 12	49
	12 - 24	81
4		158
5		203

Bei der Röntgenuntersuchung zeigten sich an der mittleren BWS erhebliche keilartige Deformierungen mit allgemeiner Abplattung der Wirbelkörper und verminderter Kalkdichte. Im Bereich der unteren BWS bestanden fischwirbelartige Deformierungen, die sich bis in die obere LWS fortsetzten; am Becken fand sich eine allgemeine Rarefizierung der Knochenstruktur mit ungleichmäßiger Verteilung, so

das ein grobsträhniges Bild vorlag. Auch die Schenkelhalse waren etwas rarefiziert. Für Osteomalazie fand sich kein röntgenologischer Beweis.

Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist noch altersentsprechend normal.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer atypischen Form von Osteogenesis imperfecta gestellt; eine familiäre Belastung war nicht nachzuweisen. Bei der Geburt hatte der Patient Spontanfrakturen gehabt, bei der jetzigen Untersuchung waren äußerlich keine Deformierungen des Skelets sichtbar; es bestanden weder blaue Skleren noch Hörstörungen.

Die bei dem Patienten durchgeführte Knochenbiopsie ergab einen reinen Mangel an Knochensubstanz wie bei einer Osteoporose ohne Anhalt für Malazie. Eine Osteogenesis imperfecta erschien nach dem Biopsiebefund möglich.

Differentialdiagnostisch kommt eine "idiopathische" juvenile Osteoporose in Frage.

A = 36,4 % unauffällig

B = 55,3 % ("8-Stunden-Skeletretention") unauffällig

Unmittelbar nach dem Ende der Infusion war kein Blut abgenommen worden, jedoch 4 Stunden später, so daß sich die 8-Stunden-Skeletretention berechnen ließ, die mit 55,3 % ebenfalls normal war. Auch durch Extrapolation des 4-Stunden-Serumcalciumwertes aus den übrigen Werten nach der Infusion bei Annahme eines gleichmäßigen Abfalls des Blutcalciumspiegels, was nach Untersuchungen von FREDERICH u. Mitarb. 1964 an Hunden unter sehr ähnlichen Bedingungen berechtigt erscheint (14), würde man einen Wert B in gleicher Höhe erhalten.

Obwohl die radiologischen Veränderungen sehr ausgeprägt waren, bietet der Test keinen Hinweis darauf. HAAS macht allerdings darauf aufmerksam (1966), daß der Wert für die Skeletretention in Beziehung zur vorhandenen Skeletmasse gesetzt werden muß: eine normale Skeletretention bei röntgenologisch deutlich verminderter Knochenmasse spreche für eine relativ ernährte Calciumbindungsfähigkeit des Skelets.

d) Patienten mit Verdacht auf Osteoporose nach exogener Steroidzufuhr

Fall Nr. 17 Asthma bronchiale
G. Gu. f, 31 J. Verdacht auf Osteoporose
 (2322/65) Diat: 510 mg Calcium pro Tag
 Infusion: 630 mg Calcium

Serum-Ca -Phosphat
 vor Inf. 9,4 4,3 mg%
 nach " 11,6 3,7 "
 am nächsten Tag 9,6
 alkal. Phosphatase 20 u/l
 A = 32 % Beide Werte sind
 unauffällig; es
 B = 59,8 % ergibt sich kein
 Hinweis auf Osteopo-
 rose.

Tab. 29 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		98
2		100
3		95
4		80
5	3 - 4	125
	4 - 8	115
	8 - 12	-
	12 - 24	154

Die Patientin hatte wegen ihres Asthma über längere Zeit Glukokortikoide eingenommen; es sollte eine Osteoporose ausgeschlossen werden.
 Röntgenologisch bestand keine sichere Skeletveränderung.

Fall Nr. 18 Ulcus ventriculi
P. He. f, 56 J. Verdacht auf Osteoporose nach Steroid-
 (2414/65) medikation; röntgenologisch fand sich kein
 Anhalt für Osteoporose.
 Diat: ca. 1000 mg Calcium pro Tag
 Infusion: 785 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 10,8 3,0
 nach " " 13,6
 am nächsten Tag 8 h 11,1 alkalische Phosph.
 " " " 10 h 10,9 28 u/l

A = 25,2 % leicht erniedrigt (es bestand keine Nierenin-
 suffizienz); der Wert spricht in diesem Fall
 nicht sicher für Osteomalazie, weil die Erniedrigung durch
 den Abzug einer hohen Basisrate der Urin-Calciumausscheid-
 ung bedingt ist und diese an den Tagen vor der Infusion
 stark variierte. Die brutto-Ausscheidung von Calcium im Urin
 in 12 Stunden nach der Infusion betrug 43,5 % der infundier-
 ten Dosis.

B = 50,8 % unauffällig

Tab. 30 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		156
2		308
3		289
4		286
5	0 - 4	213
	4 - 8	128
	8 - 12	-
	12 - 24	196

Ein Verdacht auf Osteoporose wird durch den Ausfall des Tests nicht gestützt, was mit dem negativen Röntgenbild übereinstimmt.

Die Bilanz war unter der calciumreichen Diät etwa ausgeglichen bis leicht negativ, d.h. die Calciumausscheidung im Stuhl war hoch. Wegen starker Obstipation und der dadurch bedingten Stuhlkonsistenz war

mit den verwendeten Methoden nur eine ungenaue Calciumbestimmung (zu niedrig) möglich, deshalb sind keine Werte angeführt.

e) Patienten mit Mb. PAGET

Fall Nr. 19 Mb. PAGET ; atypische Entkalkungen

L. Ma. ♀, 82 J. Diät: keine Calciumberechnung
(2434/65) Infusion: 845 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)	
vor der Infusion	9,1	4,6	
nach " "	12,1		alkal. Ph.
am nächsten Tag	10,3		74 u/l

Bei der Röntgenuntersuchung dieser Patientin fanden sich fleckig-streifige Entkalkungen im Bereich des Beckens, eine allgemeine Kalkarmut der LWS mit verwachsenen Knochenstrukturen; die Halswirbelsäule war stark entkalkt und am Schädelfanden sich linsen- bis erbsgroße Entkalkungsnerde. Eine Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm hatte zu der histologischen Diagnose eines Mb. PAGET geführt.

Tab. 31 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		81
2		63
3		121
4	0 - 4	69
	4 - 8	125
	8 - 12	111
	12 - 24	92
5		241

A = 30, 4 % leicht
erniedrigt

B = 62,7 % an der oberen
Normgrenze

Beide Werte korrelieren gut miteinander und mit der erhöhten alkalischen Phosphatase und sprechen für eine Vermehrung unverkalkten Osteoids, wie es

sich bei den gesteigerten Umbauvorgängen einer deformierenden Osteodystrophie findet. Bei der geringen Entfernung vom Normalbereich sind die beiden Werte jedoch nicht sehr aussagekräftig.

f) Patienten mit osteolytischen und osteoplastischen Knochenmetastasen

Fall Nr. 20 osteolytische und osteoplastische Metastasen eines Mamma-Carcinoms
A. Bu. ♀, 62 J.
 (543/65) Diät: insgesamt 3 g Calcium pro Tag, davon 2 g als Brausetabletten
Infusion: 1080 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 9,0 3,2
 nach " " 12,2 3,6 alkal. Ph.
 4 Stunden später 10,8 2,9 80 u/l

Eine Mamma-Amputation mit Nachbestrahlung wegen eines Carcinoms hatte vor drei Jahren stattgefunden. Bei der jetzigen Röntgenuntersuchung fanden sich neben einer allgemeinen Osteoporose mehrfache Osteolysen im Bereich der Rippen und des rechten Sitzbeinhöckers; es bestand eine Kompressionsfraktur des 11. BWK, die wahrscheinlich ebenfalls durch einen osteolytischen Prozeß verursacht war. Eine Nierenfunktionsstörung lag nicht vor.

Tab. 32 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1	0 - 4	5	
	4 - 8	25	
	8 - 12	29	299
	12-24	12	
2		85	136
3		94	238
4		11	134

A = 3,4 % sehr stark erniedrigt

B = 67,5 % leicht erhöht

Beide Ergebnisse sprechen für eine gesteigerte Calciumavidität des Skelets bzw. bestimmter Skeletabschnitte mit Neubildung von Knochensubstanz, sie stehen in Einklang mit der erhöhten alkalischen Phosphatase.

Fall Nr. 21 osteolytische und osteoplastische Metastasen eines Magen carcinoms
H. Ge. ♂, 73 J.
 (2353/65) Diät: keine Calciumberechnung
Infusion: 1035 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 8,4 3,4
 nach " " 10,2 alkal. Ph. 64 u/l

Bei der Röntgenuntersuchung wurde ein Verdichtungsherd im 3. LWK gefunden, der wahrscheinlich einer osteoplastischen Metastase entsprach; ferner zeigten sich Osteolysen an der Vorderkante des 2. LWK und an den Schambeinen.

Tab. 33 Calciumausscheidung (mg)

Tag. Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		243	293
2		117	-
3	0 - 4	195	
	4 - 8	176	
	8 -12	83	fehlt
	12 -24	149	

A = 36,1 % im unteren Normbereich

B = 65,6 % deutlich erhöht; ähnlich wie im vorigen Fall zu bewerten.

Fall Nr. 22

Plasmozytom

E. Jä. ♀, 55 J.
 (1239/66)

Diät: keine Calciumberechnung
 Infusion: 830 mg Calcium

Serum-Calcium - Phosphat (mg%)
 vor der Infusion 7,9 3,4
 nach " " 10,7 alkal. Ph. 14 u/l

Tab. 34 Calciumausscheidung (mg)

Tag. Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		355	332
2		Ø 178	Ø 166
3			724
4		fehlt	Ø 362
5	0 - 4	189	
	4 - 8	146	
	8 -12	137	fehlt
	12 -24	226	

Röntgenologisch fanden sich osteolytische Knochenherde an den Rippen, am Os frontale, os parietale und os sacrum. Skeletbeschwerden, die nach LAZOR u. Mitarb. (1963) in etwa 90 % der Patienten mit multiplem Myeloma auftreten sollen, bestanden bei der Patientin nicht. Ein erhöhter Serum-Calciumspiegel fand sich bei 43

Patienten von SCHMUZIGER & FLURY (1962) in 50 % der Fälle; hier lag eine Hypocalcämie vor, die von den genannten Autoren in 14 % ihrer Fälle gefunden wurde. Die alkalische Phosphatase ist beim Plasmozytom gewöhnlich nicht erhöht (HAAS 1966).

A = 38,8 % Beide Werte liegen im Normbereich. Dieser Befund paßt zu der normalen alkalischen Phosphatase und dem Fehlen einer diffusen radiologischen Osteoporose.
 B = 55,5 %

h) Patienten mit Gluten-Enteropathie

Fall Nr. 24

A. Ba. ♀, 44 J.

(1703/65)

Die Patientin hatte Fettstühle, der Serumcalciumspiegel schwankte zwischen 6 und 8 mg%.

Bei der Röntgenuntersuchung waren Becken, femura und humeri vermehrt strahlendurchlässig, LOOSERSche Umbauzonen fanden sich nicht.

Im Verlauf des klinischen Aufenthaltes wurde die Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie gestellt und die Patientin erhielt glutenfreie Diät, die zu einer deutlichen Besserung der klinischen Erscheinungen führte.

Es wurden zwei Infusionstests im Abstand von 5 Monaten durchgeführt: der erste während des ersten klinischen Aufenthaltes, der zweite bei einer Wiederaufnahme nach Verschlechterung des Befindens, da die Patientin zu Hause ihre Diät nicht eingehalten hatte.

I. Diät: ca. 1000 mg Calcium pro Tag

Infusion: 600 mg Calcium

(17. 5. 65)

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion
nach " "

6,8
8,8

2,9

alkal. Ph. 67 u/l

A = 17,5 %

B = 71 %

II. Diät: glutenfreie Kost; keine Calciumberechnung

Infusion: 720 mg Calcium

(27. 10. 65)

Serum-Calcium (mg%)

vor der Infusion
nach " "

8,3
9,0

Tab. 34 Calcium-
ausscheidung

A = 9,5 %

B = 84,7 %

In beiden Fällen sprechen die stark erhöhten Werte von B bei entsprechender Erniedrigung von A für osteomalazische Knochenveränderungen. Auch die erhöhte alkalische Phosphatase stimmt damit überein.

Eine Verschlechterung ist aus dem stärkeren Abweichen der zweiten Ergebnisse von der Norm nicht zu entnehmen; unmittelbar vor dem II. Infusionstest hatten eine Glukosebelastung und ein Eisen-Resorptionstest stattgefunden und es ist möglich, daß das Ergebnis dadurch beeinflusst wurde.

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		9
2		14
3		17
4	0 - 4	63
	4 - 8	37
	8 - 12	13
	12 - 24	25

II.

1		8
2	0 - 4	61
	4 - 8	8
	8 - 12	3
	12 - 20	5

Fall Nr. 25 Gluten-Enteropathie;

H. Em. ♂, 37 J. exsudative Enteropathie

(2964/65)

Die Krankengeschichte dieses Patienten ist im Bilanzabschnitt auf S. 35 dargestellt.

Der Calciuminfusionstest wurde ein halbes Jahr nach der Bilanzuntersuchung bei einer stationären Kontrolle durchgeführt. Obwohl sich das Befinden des Patienten unter glutenfreier Kost zu dieser Zeit schon deutlich gebessert hatte, waren die Laborwerte, besonders der Calcium- und Albuminspiegel im Blut, noch weit von der Norm entfernt. Es bestand noch eine manifeste Tetanie.

Die Röntgenaufnahmen zeigten eine allgemeine Osteoporose ohne malazische Veränderungen.

Diät: glutenfreie Kost; keine Ca-Berechnung
Infusion: 675 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)
vor der Infusion 4,6 1,4

alkalische Phosphatase im Serum 33 u/l

A = 4,8 % (brutto-Ausscheidung)

Tab. 36 Calciumausscheidung

Die extrem niedrige 12-Stunden-Calciumausscheidung im Urin spricht stark für Osteomalazie, obwohl die alkalische Phosphatase nicht erhöht ist.

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1	0 - 4	20
	4 - 8	7
	8 - 12	6
	12 - 24	13

Der Stuhl wurde diesmal nicht untersucht; es ist möglich, daß ein Teil des i.v. zugeführten

Calcium über den Intestinaltrakt ausgeschieden wurde, zumal bei dem Patienten auch eine enterale Eiweißexsudation nachgewiesen war. Die sehr geringe Calciumausscheidung im Urin spricht jedoch auch bei Berücksichtigung dieser Möglichkeit für eine erhöhte Calciumavidität des Skelets, da die Nierenfunktion nicht eingeschränkt war.

Nach der Infusion wurde kein Blut abgenommen. FINLAY, NORDIN u. FRASER (13) halten das bei Fällen von Osteomalazie infolge von Steatorrhoe für eine unnötige Komplizierung des Tests; die 0 - 12-Stunden-Urinausscheidung von Calcium lasse die excessive Calciumavidität in diesen Fällen sicher erkennen.

1) Patienten mit exsudativer Enteropathie

Fall Nr. 26 Diät: 220 mg Calcium pro Tag

S. Hö. ♂, 42 J. Infusion: 1010 mg Calcium

(467/65)

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion 7,5 3,0

nach der Infusion nicht bestimmt alkal. Ph. 11 u/l

Tab. 37 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		74	700
2		93	870
3	0 - 4	286	
	4 - 8	224	
	8 -12	96	340
	12 -24	72	
4		36	697

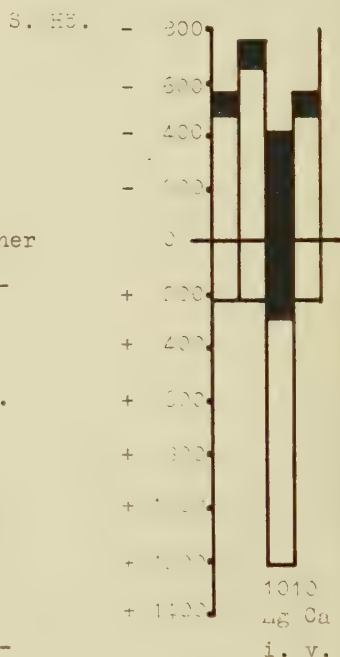
Bei diesem Patienten bestand neben einer aktiven Lungentuberkulose eine Hypalbuminämie durch intestinale Eiweißverluste. PVP-Test, Xylosebelastung und Fettbilanz waren pathologisch, der Serum-Calciumspiegel bewegte sich um 7,5 mg%. Die Röntgenuntersuchung erbrachte keinen Anhalt für Osteoporose.

Die fäkale Calciumausscheidung wurde in diesem Fall auch bestimmt; die stark negative Bilanz unter der calciumarmen Kost ist aus der Abb. 18 zu erkennen. Am Infusionstag findet sich eine Erhöhung der Calciumausscheidung im Stuhl, die wahrscheinlich durch einen Verlust infundierten Calciums in den Darm bedingt ist. Die Calciumausscheidung im Harn ist nicht kompensatorisch erniedrigt, sondern relativ hoch.

A = 56 % leicht erhöht; Hinweis auf Osteoporose

Die Skeletretention konnte in diesem Fall nicht berechnet werden. Es ist fraglich, ob die 4-Stunden-Skeletretention bei Patienten mit exsudativer Enteropathie überhaupt eine verwertbare Aussage liefern kann, selbst, wenn der Wert erhöht ist und eine Osteomalazie zu erwarten ist: wenn nicht gleichzeitig, am besten über einige Tage, die fäkale Calciumausscheidung gemessen wird, läßt sich nicht sicher sagen, ob das nach vier Stunden aus dem Extrazellulärraum verschwundene Calcium - entsprechend einer erhöhten Skeletretention - wirklich am Skelet abgelagert oder größtenteils über den Darm aus-

Abb. 18 mg Ca



geschieden wurde.

Fall Nr. 27 kombiniertes Mitralvitium mit Tricuspidal-
St. Le. ♀, 70 J. insuffizienz; offene Lungentuberkulose;
 (2819/67) exsudative Enteropathie

Diät: ca. 800 mg Calcium pro Tag

Infusion: 750 mg Calcium

Serum-Calcium -Phosphat (mg%)

vor der Infusion	3,6	3,9	
nach " "	11,5	4,8	alkalische Ph.
am nächsten Tag	8,8	4,0	52 u/l

Die Patientin zeigte bei der Röntgenuntersuchung eine geringe Osteoporose des Schädels und der Beckenknochen. Die erhöhte alkalische Phosphatase kann evtl. als Folge der bestehenden Leberstauung angesehen werden.

Tab. 38 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		215
2		96
3	0 - 4	133
	4 - 8	235
	8 - 12	111
	12 - 24	69

A = 53,5 % an der oberen
 Normgrenze; noch
 nicht eindeutig für Osteo-
 porose zu verwerten.

B = 56,5 % im Normbereich;
 kein Hinweis auf
 Osteoporose

j) Hypoproteinämie und Hypocalcämie ungeklärter Genese

Fall Nr. 28 Die Patientin war wegen frischer Bein-
F. He. ♀, 57 J. venenthrombosen und einer Polyglobulie
 (984/66) zu stationärer Aufnahme gekommen; außer-
 dem fand sich ein frisches Ulcus duodeni
 bei narbig verändertem Bulbus und eine
 inkomplette Magenausgangstenose.

Es bestand eine ausgeprägte Hypoproteinämie: Gesamteiweiß
 4,7 g%, Albumin 2,54 g%, Gammaglobulin auf die Hälfte der
 Norm vermindert. Versuche, einen intestinalen Albuminver-
 lust mit PVP und markiertem Albumin nachzu weisen, fielen bei
 mehrfacher Wiederholung z.T. gering pathologisch aus, so
 daß der Verdacht auf eine exsudative Enteropathie nicht
 ganz fallen gelassen wurde.

Außerdem lag eine Hypacidität des Magensaftes vor, was eine
 verschlechterte Calciumabsorption verursacht haben könnte.
 Eine völlig befriedigende Erklärung für die Dysproteinämie
 war bei der Entlassung der Patientin nicht gefunden.
 Von röntgenologischer Seite war aufgrund von Veränderungen
 an der Lendenwirbelsäule und den Beckenknochen sowie den

Grundpalangen beider Hände der Verdacht auf eine osteopenische Skeleterkrankung geäußert worden, wobei nicht sicher zwischen Osteomalazie und -porose unterschieden werden konnte.

Diät: 1250 mg Calcium pro Tag

Infusion: 810 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)
vor der Infusion	7,8	4,3
nach der "	11,6	
am nächsten Tag		
8 h	7,9	alkalische Phosphatase
10 h	8,0	19 u/l

Tab. 39 Calciumausscheidung

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin (mg)
1		161
2		90
3	0 - 4	166
	4 - 8	150
	8 - 12	74
	12 - 24	73
4		126

A = 38 % im Normbereich

B = 40,5 % deutlich erniedrigt; spricht für Osteoporose

k) Patienten mit Leberzirrhose

Bei länger bestehendem Verschlußikterus findet sich nach den Untersuchungen von ATKINSON u. Mitarb. 1956 (2) häufig eine Knochenerkrankung, meistens als Mischform zwischen Osteomalazie und -porose. Die statischen und dynamischen Bilanzuntersuchungen von BOUR u. Mitarb. 1963 (9) bei Leberzirrhose stützten die Häufigkeit eines osteoporotischen bzw. osteoporomalazischen Syndroms auch bei dieser Erkrankung. Als ursächliche Faktoren kommen die Hypoproteinämie, die Störung der intestinalen Absorption, die oft gestörte glomeruläre Funktion und eine Unfähigkeit, Vitamin D zu speichern, in Frage; der Mechanismus wird im Einzelnen noch diskutiert (BOUR, BATTESTI u. SCHAISSON 1963).

Da gerade malazische Knochenveränderungen röntgenologisch oft nicht sicher erkennbar sind, erschien der Calciuminfusionstest als ein nützliches Hilfsmittel der Diagnostik.

Fall Nr. 29 posthepatitische Leberzirrhose
M. Ge. ♀, 66 J. (1029/65)

Diät: durchschnittlich 410 mg Calcium pro Tag (75-255)

Infusion: 1150 mg Calcium

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg)	
vor der Infusion	7,6	2,9	
nach " "	11,8	2,5	alkal. Ph. 50 u/l

Tab. 40 Calciumaus- Calcium-
scheidung (mg) zufuhr

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl	(mg)
1		211	292	125
2		245	238	120
3		175	324	75
4	0 - 4	150		
	4 - 8	38		
	8 - 12	43	-	100
	12 - 24	80		
5		192	290	225
6		113	310	235
7		69	453	255

Die Patientin war wegen eines akuten Schubes einer Leberzirrhose zur Aufnahme gekommen. Vor der Entlassung wurde die Calciumbelastung durchgeführt.

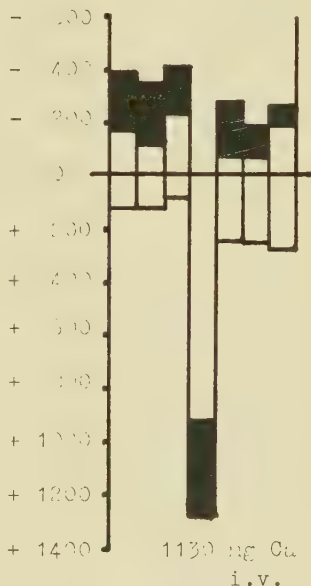
Die Calciumausscheidung im Stuhl wurde ebenfalls über 7 Tage bestimmt; die Bilanz war unter der calciumarmen Kost stark negativ.

A = 12,8 % stark erniedrigt;
spricht für Osteomalazie (eine Nierenfunktions-
einschränkung bestand nicht)

B = 50 % im Normbereich

Abb. 10

... Ge.



Fall Nr. 30

E. Ka. f., 70 J.
(1586/65)

Die Patientin hatte eine histologisch gesicherte Leberzirrhose. Die alkalische Phosphatase war leicht erhöht auf 68 u/l, das Calcium im Serum war leicht erniedrigt.

Dem Calciuminfusionstest ging eine Messung der Calciumausscheidung über vier Tage voraus, die entsprechenden Werte sind aus der Tab. 41 zu ersehen.

Die durchschnittliche Calciumausscheidung im Urin ist unter der an Milchprodukten und damit an Calcium reichen Zirrhosediät relativ niedrig, was bei Fehlen einer Nierenfunktionsstörung für eine vermehrte Calciumavidität des Skelets spricht.

Die mit fast 1 g pro Tag durchschnittlich sehr hohe Calciumausscheidung im Stuhl dürfte gróßtenteils durch nicht absorbiertes Nahrungscalcium bedingt sein.

Diät: Zirrrosediät; keine Calciumberechnung

Infusion: 1350 mg Calcium (18,6 mg/kg)

	Serum-Calcium	-Phosphat (mg%)	
vor der Infusion	8,2	2,7	
nach " "	11,2		alkal. Ph. 68 u/l

Tab. 41 Calciumausscheidung (mg)

Tag Nr.	Zeit nach Inf. (h)	im Urin	im Stuhl
1		34	984
2		30	1029
3		37	994
4		33	979
5	0 - 4	41	
	4 - 8	53	
	8 - 12	29	384
	12 - 24	-	
6		26	291
7		61	-

A = 7,9 % stark erniedrigt

B = 72,6 % deutlich erhöht

Beide Werte korrelieren gut und sprechen für einen gesteigerten Calciumhunger des Skelets im Sinn einer Osteomalazie. Die Patientin erhielt irrtümlich eine zu große Menge Calcium infundiert; wird diese Tatsache berücksichtigt,

so weichen die Werte für A und B etwas weniger von der Norm ab, behalten aber ihre Aussagekraft. Die Vorstellung, daß das nicht über die Nieren ausgeschiedene oder am Skelet abgelagerte Calcium als Anstieg des Calciumspiegels im Extrazellulärraum sichtbar werden müßte, kann grundsätzlich auch bei einer höheren Infusionsdosis angewendet werden.

Bei keiner der beiden letzten Patientinnen war unter der Calciuminfusion eine besondere Vermehrung des Urinvolumens zu bemerken; klinisch bestand allerdings zur Zeit der Untersuchung nur bei der Patientin Nr. 29 geringer Ascites. Calciumgluconat in hohen Dosen (7 g Calcium gluconicum in 1 l 5%iger Glukoselösung) soll nach SULLIVAN u. Mitarb. (1963) bei Patienten mit Leberzirrhose und Ascites ein wirksames Diuresemittel sein.

Die nachfolgende Abb. 20 zeigt die Beziehung zwischen der "12-Stunden-netto-Calciumausscheidung" im Urin und der "4-Stunden-Skeletretention für die untersuchten Patienten; die Normgrenzen sind in dem Diagramm eingetragen.

Tab. 42 Übersicht über die Calciuminfusionstests

all Name Alter r. (J.)	Diagnose bzw. Krankheits- symptome	Diät mg Ca	Inf. mg Ca	A B % der Inf.	alk. Ph. u/l	Serum- Ca x P mg%
1 K.Da. ♀, 62	Zustand nach Hepatitis	1000	810	40,0 50,3	62	35
2 G.Fi. ♂, 26	Zustand nach Enteritis	frei	1180	35,3 45,5	17	36
3 F.Mi. ♂, 65	chr. Nieren- insuffizienz	120	900	9,3 51,9	19	36
4 M.Ba. ♀, 35	"	450	1050	9,4 57,6	24	36
5 E.He. ♂, 28	"	120	1030	1,5 65,0		59
6 J.Ei. ♂, 65	"	frei	875	8,0 58,8	23	46
7 M.Vi. ♀, 63	"	340	780	33,3 59,0	18	30
8 A.Gi. ♀, 63	Osteoporose	120	650	34,5 81,7	18	44
9 M.Si. ♀, 73	"	120	845	40,0 25,0	18	33
10 E.Be. ♀, 78	"	700	750	27,2 37,4	43	32
11 E.Lö. ♀, 70	"	120	810	51,0 -	16	43
12 E.Ri. ♀, 52	"	frei	685	41,6 31,7	23	36
13 H.Di. ♀, 54	"	120	930	54,8 42,8	60	47
14 M.El. ♀, 68	"	ø 60	780	28,7 60,0	28	37
15 S.Sc. ♀, 68	"	1000	720	29,2 34,5	61	29
16 A.Vo. ♂, 16	"	800	1015	36,4 55,3	59	47
17 G.Gu. ♀, 31	Verdacht auf Osteoporose	510	625	32,0 59,8	20	40
18 P.He. ♀, 56	"	1000	785	25,2 50,8	24	32
19 L.Ha. ♀, 82	Mb. PAGET	frei	845	30,4 62,8	74	42
20 A.Bu. ♀, 62	Knochen-	3000	1080	3,4 67,5	80	29
21 H.Ge. ♂, 73	metastasen	frei	1035	36,1 65,6	64	29
22 E.Jä. ♀, 55	Plasmozytom	frei	830	38,8 55,5	14	26
23 W.Li. ♂, 36	p. Tetanie	1700	1350	13,7 65,5	17	34
24 A.Ba. ♀, 44	Malabsorption (Gluten- enteropathie)	1000 frei	600 720	17,5 71,0 9,5 84,7	67	20
25 H.Em. ♂, 37	"	frei	675	4,8 -	(33)	27
26 S.Hö. ♂, 63	Exsudative Enteropathie	220	1010	56,0 -	(11)	23
27 S.Le. ♀, 70	"	800	750	53,5 56,5	52	34
28 F.He. ♀, 57	Verd. auf "	1250	810	38,0 40,5	19	37
29 M.Ge. ♀, 66	Leberzirrhose	110	1130	12,8 50,0	65	21
30 E.Ka. ♀, 70	"	frei	1350	7,9 72,6	68	20

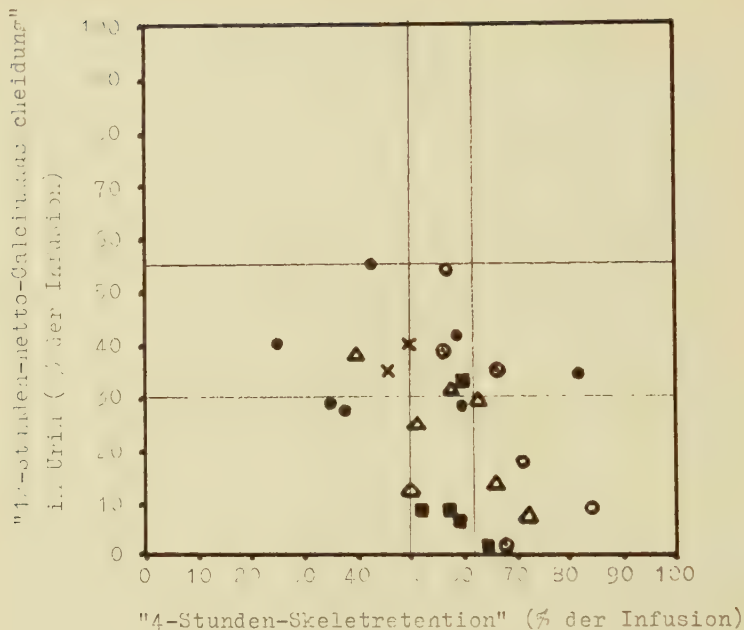


Abb. 20 Beziehung zwischen "12-Stunden-netto-Calciumausscheidung" im Urin und "4-Stunden-Skeletretention" bei 23 Patienten

IV. DISKUSSION

1) Zusammenfassende Bemerkungen zu den Ergebnissen.

I. Calciumbilanzen

Es ist in vielen Fällen einer Calciumstoffwechselstörung oder Knochenerkrankung wichtig, zu wissen, ob sich ein Patient unter seiner gewohnten Calciumzufuhr in positiver oder negativer Bilanz befindet; diese Frage wurde in allen Fällen beantwortet, die Feststellung gilt aber streng genommen nur für den Zeitraum der Untersuchung.

Andererseits ist es bei nachgewiesenem Calciummangel des Skelets oder des gesamten Körpers von Bedeutung, festzustellen, ob durch therapeutisch erhöhte Calciumzufuhr eine Verbesserung der Bilanz zu erreichen ist, da nicht alle Patienten hohe Calciumgaben gut vertragen. Bei drei Fällen, wo diese Frage gestellt wurde (Nr. 3, parathyreoprive Tetanie; Nr. 5, Mb. PAGET ; Nr. 7, Urämie), zeigte eine Steigerung der gewohnten Calciumzufuhr auf das Doppelte bis Dreifache, daß auch bei schlechten Absorptionsverhältnissen eine Verbesserung der Bilanz zu erzielen war. Ob diese auf die Dauer aufrechterhalten werden kann, erscheint nach den Ergebnissen von SCHWARTZ u. Mitarb. 1965 (47) fraglich, es wäre durch wiederholte Bilanzstudien im Abstand von Monaten bei gleichbleibender Calciumzufuhr zu untersuchen.

Die stark positiven Bilanzen unter einer Calciumzufuhr von 600 - 1200 mg pro Tag bei vier älteren Patientinnen mit Osteoporose (Nr. 9 - 12) kommen entweder durch Verluste bei der Sammlung oder durch langdauernde Calcium-Mangelernährung vor der Klinikaufnahme oder durch beides zustande. Ob die in der Klinik gegebene mittlere Calciumzufuhr auf die Dauer ausreicht und ob bei der Osteoporose dieser Patientinnen ein Calciummangel ursächlich beteiligt ist, darüber läßt sich nach einer derartigen Kurzbilanz keine Aussage machen.

Bei einem Patienten mit exsudativer Enteropathie bestätigte die relativ grobe Bilanzmethode eine erhöhte intestinale Calciumausscheidung nach intravenöser Calciumzufuhr, wie sie von MILHAUD u. VESIN 1961 (35) mit radioaktivem Calcium nachgewiesen ist.

Ein Patient mit Malabsorptionssyndrom aufgrund einer Gluten-Enteropathie und gleichzeitiger exsudativer Enteropathie, der noch keine Therapie erhalten hatte, befand sich unter einer Diät von 1200 mg Calcium pro Tag erstaunlicherweise in stark positiver Bilanz. Da die Ausscheidung von Calcium gleichmäßig und die Mitarbeit des Patienten gut war, scheint eine echte Calciumabsorption und -retention vorzuliegen.

II. Calciuminfusionstests bei folgenden Erkrankungen:

a) Rekonvaleszenz ohne Calcium-Stoffwechselstörung

Bei den beiden Kontrollpersonen fanden sich normale Werte der Calciumausscheidung und Skeletretention, was mit den klinischen und röntgenologischen Befunden übereinstimmte. Der Patient Nr. 2 zeigte eine gering erniedrigte Skeletretention, die aber als Variante der Norm angesehen wurde.

b) chronische Niereninsuffizienz

Die 12-Stunden-Ausscheidung war in 4 von 5 Fällen stark erniedrigt, als erwartete Folge der Niereninsuffizienz. Bei einer Patientin (Nr. 7) war die Einschränkung der Nierenfunktion so gering, daß eine normale 12-Stunden -Ausscheidung des infundierten Calcium zustandekam. Dieser Wert läßt sich bei Patienten mit renaler Insuffizienz grundsätzlich nicht für oder gegen die Diagnose einer Osteopathie verwenden, er gibt eher Auskunft über den Grad der Nierenfunktionsstörung.

Die 4-Stunden-Skeletretention war in 4 von 5 Fällen normal, bei

einem jungen Patienten mit starker Urämie (Nr. 5) war sie leicht erhöht, was für einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit verstärkter Calciumavidität des Skelets sprach. Falls man wegen dieser Fragestellung den Test durchführt, sollte vorher eine calciumarme Diät gegeben werden und gleichzeitig die Calciumausscheidung im Stuhl bestimmt werden, um eine Ausscheidung von infundiertem Calcium über den Darm erkennen zu können.

c) radiologische Osteoporose

Bei 7 der 9 Patienten ergab der Test einen deutlichen Hinweis auf Osteoporose, in guter Übereinstimmung mit dem Röntgenbild. Bei drei dieser sieben Patienten legten die Ergebnisse zusammen mit einer erhöhten alkalischen Phosphatase eine gemischte calcipenische Osteopathie nahe. Bei zwei Patienten, Nr. 8 und Nr. 16, versagte der Test; im ersten Fall möglicherweise durch einen Fehler bei der Serum-Calciumbestimmung, im zweiten Fall (Verdacht auf Osteogenesis imperfecta) waren beide Werte normal trotz ausgedehnten radiologischen Skeletveränderungen. Da histologisch eine reine Osteopenie ohne Vermehrung von Osteoid bestand, war eine erniedrigte Skeletretention zu erwarten. Der Patient hatte bei der Geburt und als Kind mehrfache Spontanfrakturen; durch die Callusbildung war möglicherweise die Gesamtmasse des Skelets nicht vermindert, so daß die Skeletretention normal ausfiel. Bei zwei Patientinnen mit Verdacht auf Osteoporose nach längerer Steroidmedikation war der Test unauffällig, was mit dem Röntgenbild übereinstimmte.

d) Mb. PAGET

(Nr. 19) Der Infusionstest zeigte mit dem Hinweis auf gesteigerte Calciumavidität des Skelets gute Übereinstimmung mit dem histologischen Bild und der erhöhten alkalischen Phosphatase.

e) osteolytische und osteoplastische Knochenmetastasen

Zwei Fälle von Knochenmetastasen eines Mamma- bzw. Magen-carcinoms (Nr. 20-21) ließen unter der Infusion ebenfalls eine erhöhte Calciumavidität des Skelets erkennen, in Übereinstimmung mit den biochemischen und radiologischen Befunden. Bei der Patientin mit Plasmozytom (Nr. 22) und röntgenologischen Knochenherden ergab der Test unauffällige Werte, was bei lokalisierten, kleineren Osteolysen ohne vermehrte Neubildung von Osteoid zu erwarten ist und zu der normalen alkalischen Phosphatase paßt.

f) parathyreooprive Tetanie

In diesem Fall (Nr. 23) lag eine verminderte Calciumausscheidung bei erhöhter Skeletretention vor. Röntgenologisch waren keine wesentlichen osteopenischen Knochenveränderungen festgestellt worden, doch bei der vorausgesetzten längeren Therapie mit Vit. D und AT 10 ist die erhöhte Skeletretention gut verständlich. Der Wert gibt in diesem Fall zusätzlichen Aufschluß über die gleichzeitig durchgeführte, deutlich positive Calciumbilanz.

g) Gluten-Enteropathie

(Nr. 24-25) In beiden Fällen wies der Test auf eine erhöhte Skeletavidität für Calcium hin, obwohl die alkalische Phosphatase nur im Fall Nr. 24 erhöht war.

h) exsudative Enteropathie

Bei dem Patienten Nr. 26 war die 12-Stunden-Ausscheidung leicht erhöht als Hinweis auf Osteoporose, wofür die Röntgenuntersuchung keinen Anhalt erbracht hatte. Obgleich die Calciumbilanz unter calciumarmer Diät während der gesamten viertägigen Untersuchungsperiode stark negativ war, ließ

eine besonders hohe fäkale Calciumausscheidung am Infusionstag auf eine zusätzliche intestinale Calciumausscheidung schließen, ähnlich wie im Fall Nr. 2 der Bilanzreihe.

Die andere Patientin, bei der die fäkale Calciumausscheidung nicht bestimmt wurde, zeigte im Calcium-Infusionstest unauffällige Werte, obwohl radiologisch eine geringe Osteoporose von Schädel und Becken bestand.

Bei der Patientin Nr. 28 war ein geringer intestinaler Albuminverlust nachgewiesen, die Ursache ihres Proteinmangels, der vor allem das Gammaglobulin betraf, war nicht geklärt. Röntgenologisch bestanden Aufhellungen des Achsenskelets und der Handknochen, die nicht sicher als Osteoporose oder -malazie zu differenzieren waren. Nach rechnerischer Korrektur für die Dysproteinämie (Albumin 2,54 g%) war die Skeletretention ebenso wie die 12-Stunden-Ausscheidung im Normbereich.

1) Leberzirrhose

Beide Patientinnen hatten eine verminderte 12-Stunden-Ausscheidung ohne Niereninsuffizienz, die für osteomalazische Knochenveränderungen sprach; in einem Fall bestand auch eine erhöhte Skeletretention.

2) Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei der Durchführung der Untersuchungen

I. Calciumbilanzen

a) Die Berechnung der Calciumzufuhr mit der Nahrung nach Tabellen ist relativ ungenau, da der Calciumgehalt der einzelnen Nahrungsmittel schwanken kann. Die Veraschung einer jeweils der verzehrten Mahlzeit entsprechenden Nahrungsportion mit nachfolgender Calciumbestimmung ist sicher genauer, aber im Routinebetrieb einer Klinik ohne Stoffwechselabteilung kaum durchführbar. Dazu kommen Irrtümer in der Bestimmung der Calciumzufuhr durch mangelnde Mitarbeit der Patienten,

die nicht selten weniger oder mehr essen, als angenommen wird. ISAKSSON¹⁾ fand bei einer Untersuchung hospitalisierter Patienten, daß Frauen nur 50 - 60 % des berechneten Betrages verschiedener Stoffe der Krankenhausdiät verzehrten, dagegen war die Zufuhr der Männer, die die Krankenhausdiät aßen, höher als berechnet. Auch bei den Kontrollpersonen von EKBOM & HED 1965 (12) war die tatsächliche Calciumzufuhr (durchschnittlich 883 mg pro Tag) geringer als die im Krankenhaus berechnete (1200 mg pro Tag).

b) Bei der Sammlung der Ausscheidungen sind besonders unregelmäßige Stuhlgewohnheiten störend; bei zu harter Stuhlkonsistenz durch Obstipation ist mit der verwendeten Methode der Homogenisierung des Stuhls keine genaue Bestimmung des fäkalen Calciumgehaltes zu erreichen, andererseits kann Diarrhoe die Absorption von Nahrungscalcium hindern. Die Anwendung von Farbstoffen (Kohle, Carminrot, Heidelbeeren zur Stuhlmarkierung kann besonders bei der Abgrenzung aufeinanderfolgender Bilanzperioden mit verschieden hoher Calciumzufuhr nützlich sein. ROSE (44), der darüber berichtet, zählt auch die Nachteile der Farbstoffmarkierung und allgemeine theoretische Einwände auf. Durch eine kontinuierliche Einnahme von Chrom-Sesquioxid während der Bilanzzeit und Bestimmung der Ausscheidung im Stuhl können Verluste an Stuhl berechnet werden.

Bei der vorliegenden Untersuchung brachte eine Markierung der Stühle mit Kohle in einigen Fällen keine sichere Abgrenzung der Sammelperioden; auch bei Verwendung von Carminrot war eine zu starke Vermischung mit der Stuhlmasse gefunden worden (GOSSMANN, mündl. Mitteilung), so daß auf eine weitere Verwendung von markierenden Farbstoffen verzichtet wurde.

c) Bei sehr alten und hinfälligen Patienten ist die Durchführung einer Bilanzuntersuchung und in geringerem Maße auch des Calcium-Infusionstests in Frage gestellt durch mangelndes Verständnis oder mangelnde Fähigkeit zur Mitar-

¹⁾ zit. von EKBOM & HED 1965 (12)

beit, wodurch außer Abweichungen von der Diät auch Verluste von Ausscheidungen zustandekommen. Bei vorliegender Osteoporose besteht oft ein Interesse an der Calciumbilanz, wenn der Verdacht gegeben ist, daß eine Calcium-Mangelernährung vorliegt. Wenn sich dann bei der Durchführung, z.B. in den Fällen 9 bis 11 der Bilanzgruppe, eine stark positive Bilanz bei mittlerer Calciumzufuhr zeigt, ist dieser Befund nur mit Vorsicht als Zeichen einer wirklichen Calciumretention anzusehen, obwohl bei diesen alten Patienten vor der Klinikaufnahme eine langdauernde Calcium-Mangelernährung bestanden haben kann.

d) Wenn die Kooperation bei intelligenten Patienten gesichert erscheint und eine gute Diätküche die Nahrung zuverlässig zusammenstellt, sind unerklärliche Schwankungen in der Bilanz durch Verluste von Ausscheidungen auf nicht speziell für Stoffwechseluntersuchungen eingerichteten Stationen meistens auf das ärztliche Hilfspersonal zurückzuführen. Das kann nach den Eigenen Erfahrungen auch dann der Fall sein, wenn genaue Anweisungen schriftlich gegeben wurden; die Schwester hat nach STANBURY " ein natürliches Bedürfnis, die Exkremente des Patienten zu beseitigen" (mündl. Mitteilung).

e) Bei den hier durchgeführten Bilanzuntersuchungen wurden die Calciumverluste im Schweiß unberücksichtigt gelassen, weil sie nur geschätzt werden konnten und die relativ grobe Untersuchungsmethode dadurch nicht exakter wurde. Die unmerklichen Calciumverluste durch Haut, Haare und Nägel sind nicht genau bekannt, dürften aber selbst in unserer Klimazone etwa 100 mg täglich betragen (MALM¹⁾ 1958/59). Nach BORLE kann der Verlust im Schweiß 200 mg Calcium täglich ausmachen (8); auf Grund eines größeren Untersuchungsmaterials gaben ISAKSSON u. Mitarb. 1966 einen Wert von durchschnittlich 111 mg (20 -300 mg) pro Tag an (22).

¹⁾ zit. von NORDIN (40) u. (42)

f) Will man nach Änderung der diätetischen Calciumzufuhr eine Bilanzuntersuchung durchführen, so ist eine genügend lange Einstellungszeit wichtig. Diese Anpassungszeit ist offenbar individuell verschieden, sie wird umso größer sein, je mehr die neue Diät von der vorigen abweicht, besonders, wenn es sich um calciumarme Kost handelt. Die allgemein übliche Einstellungszeit von 3 - 4 Tagen war beim Übergang von etwa 500 - 800 mg Calcium täglich auf 120 mg bei fast allen hier untersuchten Patienten zu kurz. Bei der Beurteilung des Calciuminfusionstests ist eine negative Bilanz nach drei Tagen calciumarmer Diät, die sich auch bei gesunden Personen findet, ohne Bedeutung, weil man durch die calciumarme Kost nur die basale Calciumausscheidung im Urin erniedrigen will. Möchte man dagegen feststellen, ob sich z.B. Osteoporosekranke bei calciumarmer Kost in negativer Bilanz befinden oder ob darunter eine Hypercalciurie besteht, so sind nach wenigen Tagen noch keine Aussagen über die Anpassungsfähigkeit zu machen. Deshalb wurde bei den späteren Bilanzuntersuchungen möglichst von der gewohnten Kost der Patienten ausgegangen und die daraus berechnete Calciumzufuhr konstant gehalten.

g) Auch bei Kurzzeitbilanzen ist eine Mindestdauer wichtig.

Drei bis vier Tage sind im allgemeinen zu kurz, während bei einer Bilanzzeit von 9 - 10 Tagen schon kleine Schwankungen der Calciumzufuhr und -ausscheidung ausgeglichen werden. Über Stoffwechselvorgänge im Körper können einmalige Kurzzeitbilanzen nichts aussagen.

h) Als positives Beispiel für die erreichbare Genauigkeit bei einer statischen Calcium-Stoffwechselbilanz seien die Untersuchungen von HARGREAVES & ROSE 1965 genannt, die unter optimalen Bedingungen durchgeführt wurden (18): die Autoren fanden bei insgesamt 38 wiederholten Calcium- und Phosphatbilanzen u.a. befriedigende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, bemerkenswert kleine Schwankungen in der Diät von Tag zu Tag und einen weitgehend konstanten Stoffwechsel-

zustand. Die Untersuchungen wurden auf einer Stoffwechselabteilung mit Klimaanlage durchgeführt, die Stühle dauernd mit Chrom-Sesquioxid und alle 6 Tage mit Carminrot markiert und verascht, ebenso wurden entsprechende Portionen der Nahrung zur Calciumbestimmung verascht. Die einzelnen Untersuchungsperioden dauerten bei dieser methodischen Untersuchung 6 Tage; die Diät, die der gewohnten Calciumzufuhr der Patienten entsprach, wurde 5 - 6 Tage vor Beginn der Untersuchungsperioden gegeben.

II. Calciuminfusionstest

Die Schwierigkeiten bei der Durchführung sind hier geringer; von seiten des Patienten ist nur eine ausreichende Kooperation bei der Urinsammlung erforderlich, während es bei der Durchführung der Infusion selbst auf genaue Einhaltung der Infusionsmenge (15 mg Calcium pro kg Körpergewicht) und der Infusionsdauer (4 Stunden) ankommt. Diese scheint zur Vergleichbarkeit der Tests fast noch wichtiger zu sein, während bei Abweichungen der infundierten Calciumdosis von der angegebenen Höhe bis $\pm 10\%$ keine entscheidenden Änderungen der erwarteten Ergebnisse gesehen wurden.

Im allgemeinen erschien der Infusionstest gut brauchbar, auch wenn vorher keine calciumarme Kost gegeben worden war. Die Beibehaltung der gewohnten Kost vereinfacht den Test besonders bei Patienten, die sich nur zu einer kurzen Kontrolle in stationärer Behandlung befinden. Bei Patienten mit exsudativer Enteropathie erscheint es jedoch zweckmäßig, calciumarme Kost zu geben und gleichzeitig die Calciumausscheidung im Stuhl zu messen, um Calciumverluste auf diesem Weg abschätzen zu können. Das gleiche gilt für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz; bei ihnen empfiehlt sich der Test jedoch nur in Ausnahmefällen, etwa zur Berechnung der Skeletretention bei Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus.

3) Phosphatstoffwechsel bei Calciumbilanzen

Es erhebt sich die Frage, ob eine Bilanzuntersuchung, die nur Calcium betrifft ohne gleichzeitige Berücksichtigung der Phosphatbilanz, eine hinreichende Aussage über Mangel oder Veränderungen der anorganischen Knochensubstanz ermöglichen kann. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde aus Gründen der Vereinfachung auf eine gleichzeitige Phosphatbilanz verzichtet, obwohl die Patienten mit calciumberechneter Diät in vielen Fällen auch eine Phosphatberechnung im optimalen Verhältnis zur Calciumzufuhr erhielten. Nach WAS-SERMANN (56) gibt es keine einfache Beziehung zwischen dem Metabolismus von Calcium und Phosphat; es sind auch andere anorganische Ionen oder organische Stoffe wirksam, die wahrscheinlich die Resorption der beiden Mineralien beeinflussen. Auch das Calcium-Phosphat-Produkt, das bei Gesunden über 30 (mg%) liegen soll (NORDIN; 42), sagt nicht allzuviel aus. Die biologische Bedeutung des Produkts ist umstritten; bei Werten unter 30 soll Rachitis bzw. Osteomalazie auftreten. NORDIN meint, daß der Wert für die Entstehung von Osteomalazie beim Erwachsenen eher unter 20 liege (42). Auch bei Niereninsuffizienz besteht nach neueren Untersuchungen von STANBURY & LUMB 1966 (52) nicht immer eine reziproke Beziehung zwischen Calcium- und Phosphatwerten im Serum, wie bisher meistens angenommen wurde.

4) Calciumausscheidung im Stuhl bei Calciuminfusionen

NORDIN u. FRASER begründeten die Vernachlässigung der fäkalen Calciumausscheidung beim Infusionstest u.a. mit den Untersuchungen von BAYLOR u. Mitarb. (6), die 1950 bei Infusionen von etwa 500 mg Calciumglukonat bei 3 Patientinnen keinen Beweis für ein Erscheinen merklicher Anteile der infundierten Dosis in den Faeces gefunden hatten. Bei den eigenen Untersuchungen wurde in 17 der 30 Fälle der Infusionsgruppe die Calciumausscheidung im Stuhl bestimmt. Eine deutlich er-

höhte Ausscheidung von Calcium im Stuhl nach i.v. Calciumzufuhr fand sich nur bei zwei Patienten mit exsudativer Enteropathie (Fall 2 der Bilanzserie und Fall 26) und in einem Fall von chronischer Niereninsuffizienz. Bei diesen Erkrankungen erscheint es notwendig, die Calciumausscheidung im Stuhl vor, während und nach dem Calciuminfusionstest zu messen, möglichst unter calciumarmer Diät, damit nicht Calciumverluste im Stuhl rechnerisch als erhöhte Skeletretention und damit erhöhte Calciumavidität erscheinen, die natürlich auch vorliegen kann. In allen anderen Fällen ist nach den eigenen Erfahrungen die Calciumausscheidung im Stuhl ohne Schaden für das Ergebnis des Tests zu vernachlässigen.

5) Schlußfolgerungen

Calciumbilanzen in der hier durchgeführten Weise sind als Routineuntersuchungen zur Diagnose eines skeletären Calciummangels und zur Beurteilung des Erfolges einer Calciumtherapie ungeeignet wegen des relativ großen Aufwandes und der möglichen Fehlerquellen im Verhältnis zu den erzielten Ergebnissen. Bei besonderem Interesse am Calcium-Umsatz in bestimmten Fällen ist nach Möglichkeit eine Calcium-47-Kinetik vorzuziehen, die für Patienten und Stationspersonal nur eine geringe Mehrbelastung bringt.

Der Calciuminfusionstest nach NORDIN u. FRASER scheint sich als feineres diagnostisches Mittel bei osteopenischen Skeleterkrankungen zu eignen, besonders in Fällen von radiologischer Osteoporose, wo etwa durch die Grunderkrankung Verdacht auf malazische Beteiligung besteht, röntgenologisch aber keine sicheren Zeichen von Osteomalazie zu finden sind und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase durch Leber- oder Gallenwegserkrankungen zu erklären ist.

Es ist nicht nötig, die Calciumausscheidung im Stuhl zu messen, außer bei Patienten mit exsudativer Enteropathie und mit

chronischer Niereninsuffizienz; im letzten Fall ist der Test nur ausnahmsweise bei Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus empfehlenswert, weil die Verträglichkeit der Calciuminfusion schlechter ist und die 12-Stunden-Ausscheidung nicht verwertet werden kann.

Bei unerwartet normaler 12-Stunden-Ausscheidung ist die Beziehung zur vorhandenen Skeletmasse zu prüfen: bei allgemein verminderter Knochenmasse, aber normal hoher Calciumausscheidung kann eine relativ erhöhte Calciumbindungsfähigkeit des Skelets vorliegen (HAAS 1966).

Bei unerwartet hoher 12-Stunden-Ausscheidung und niedriger Skeletretention ohne sonstigen Hinweis auf Osteopenie ist eine tubuläre Nierenschädigung auszuschließen.

Quantitative Aussagen über den Grad einer Knochenerkrankung sind aus dem Abweichen der Testergebnisse vom Normalbereich nicht sicher zu entnehmen. Der Calcium-Infusionstest kann nur im Rahmen der übrigen klinischen, biochemischen und radiologischen Untersuchungen bewertet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung werden Daten verschiedener Autoren zum Calciumstoffwechsel bei gesunden Personen zitiert, soweit sie für die Beurteilung der Bilanzergebnisse von Interesse sind. Außerdem wird das Problem des Calciumstoffwechsels bei Osteoporose anhand wichtiger Theorien und Untersuchungen verschiedener Autoren aus den letzten Jahren umrissen.

Es werden die Ergebnisse von 20 Calciumbilanzen bei 13 Patienten mit verschiedenen Calciumstoffwechselstörungen, vorwiegend calcipenischen Osteopathien, dargestellt; ein Patient ohne Störung des Calciummetabolismus diente als Vergleichsperson. Anhand der Bilanzen sollte ein Calciummangel in der gewohnten Nahrung festgestellt oder die Reaktion auf eine

therapeutisch erhöhte Calciumzufuhr verfolgt werden. Bei vier älteren Patientinnen mit Osteoporose ergab sich aus einer stark positiven Bilanz unter einer Kost mit mittlerem Calciumgehalt ein Hinweis auf eine Calcium-Mangelernährung vor der Klinikaufnahme. Durch zusätzliche hohe Calciumgaben in Form von Brausetabletten (Calcium-"Sandoz"-forte; 1 Tbl. enthält 500 mg Ca^{++} als -lactat, -gluconat und -carbonat) in fünf Fällen konnte die positive Bilanz in wechselndem Ausmaß verbessert werden, auch in einem Fall von chronischer Urämie, wo eine verschlechterte enterale Absorption für Calcium anzunehmen war (KAYE & SILVERMAN 1965). In einem Fall von exsudativer Enteropathie wurde nach i.v. Calciumgaben eine verstärkte Calciumausscheidung im Stuhl gefunden, in Übereinstimmung mit den Angaben von MILHAUD & VESIN 1961 (35).

Bei 30 Patienten, darunter zwei ohne Calciumstoffwechselstörung und 16 mit radiologischer Osteoporose, wurde ein Calciuminfusionstest nach NORDIN & FRASER (1956) durchgeführt, der mit der Berechnung der "12-Stunden-netto-Calciumausscheidung" im Urin und der "4-Stunden-Skeletretention" auf Osteomalazie bzw. Osteoporose hinweisen sollte. Es fand sich eine gute Korrelation der Ergebnisse mit den klinischen, röntgenologischen und biochemischen Befunden in den meisten Fällen; ein Versagen in zwei Fällen konnte einmal durch mögliche Fehler bei der Durchführung, im anderen Fall einer differentialdiagnostisch unklaren juvenilen Osteoporose nicht völlig erklärt werden.

In der Diskussion wird auf Fehlerquellen und Schwierigkeiten bei der Bilanzdurchführung auf nicht spezialisierten Stationen hingewiesen und der Schluß gezogen, daß die Kurzzeit-Calciumbilanz nur unter besonderen Bedingungen zur Diagnose von Knochenerkrankungen und zur Verfolgung einer Calciumtherapie geeignet ist.

Anhand einer kritischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Calciuminfusionstests für die einzelnen Krankheitsgruppen

wird gezeigt, daß der Test ein geeignetes Mittel zur Abklärung von Knochenkrankheiten ist, besonders bei Verdacht auf Osteomalazie, wenn die radiologischen Zeichen nicht eindeutig sind und eine vorhandene Erhöhung der alkalischen Phosphatase auch durch Leber- oder Gallenwegserkrankungen zu erklären ist.

In Übereinstimmung mit den Annahmen von NORDIN u. FRASER 1956 wird festgestellt, daß eine Bestimmung der fäkalen Calciumausscheidung zur Bewertung des Tests überflüssig ist; das gilt nach den eigenen Erfahrungen jedoch nicht für Patienten mit exsudativer Enteropathie und mit chronischer Niereninsuffizienz. Im zweiten Fall ist der Test nur ausnahmsweise bei Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus zur Berechnung der Skeletretention ratsam, weil die Verträglichkeit der Calciuminfusion schlechter ist und die 12-Stunden-Ausscheidung nicht verwertet werden kann.

VI. ANHANG

1) Normalbereiche der angeführten Laborwerte an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg:

(im Serum) Calcium	4,3 - 5,5 mVal/l
=	8,6 - 11,0 mg%
(komplexometrische Methode mit Titriplex (58)) ¹⁾	
anorganisches Phosphat	1,2 - 3,0 mVal/l
=	2,4 - 6,0 mg%
(photometrische Bestimmung (58))	
alkalische Phosphatase im Serum	10 - 40 u/l
Kreatinin	" " unter 1,1 mg%

2) Serum-Calciumbestimmungen bei gesunden Versuchspersonen; ein Vergleich von vier verschiedenen Methoden.

Es wurden bei insgesamt 100 gesunden Personen ohne klinisch erkennbare Calciumstoffwechselstörung, deren Geschlechts- und Altersverteilung unten zu sehen ist, Calciumbestimmungen im Serum durchgeführt, bei einem Teil der untersuchten Personen wurden mehrere Methoden gleichzeitig angewendet. Anlaß war die Vorstellung, daß die in den Routine-Labors der Klinik benutzte Methode der Calciumbestimmung (s. unten unter a)), die bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit ebenfalls fast ausschließlich angewendet wurde, relativ ungenau sei. Es sollte versucht werden, eine genauere, nicht weniger einfache Methode zu erproben, die gegebenenfalls auch für die Routineuntersuchungen eingeführt werden konnte. Eine Ausweitung dieser Untersuchungen war aus äußeren Gründen nicht möglich, es werden jedoch die gewonnenen Ergebnisse und eine Kritik der einzelnen Methoden, wie sie sich aus der Erfahrung aufdrängte, kurz dargestellt.

¹⁾ "Medizinisch-chem. Untersuchungsmethoden"; hreg. v. E. MERCK AG, Darmstadt. 10. Aufl., 1962

Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Personen:

Alter (J.)	Gesamtanzl. 100	davon männlich 54	weiblich 46
18 - 29	52	21	31
30 - 39	20	13	7
40 - 49	10	6	4
50 - 59	6	6	-
60 - 69	7	5	2
70 und darüber	5	3	2

Die verwendeten Methoden:

a) Komplexometrische Methode mit Titriplex (58)

Prinzip: Calcium bildet ebenso wie andere zweiwertige Kationen mit dem Dinatriumsalz der ÄDTE (Titriplex III "Merck") eine komplexe Verbindung. Gegen Eriochromschwarz T als Indikator kann Calcium mit einer Titriplexlösung titriert werden. Zur Verbesserung des Umschlagpunktes wird aber anstelle von Calcium die äquivalente Menge Zink titriert. Calcium wird als Oxalat gefällt; der Niederschlag braucht nicht gewaschen zu werden, da nicht Oxalat, sondern Calcium bestimmt wird. Aus dem in den Indikator-Puffertabletten neben einem gelben Azofarbstoff, Eriochromschwarz T und einer Puffersubstanz enthaltenen Zink-Titriplex verdrängt das Calcium die äquivalente Menge Zink, das mit dem Eriochromschwarz T ein rotgefärbtes Zinksalz bildet. Bei der folgenden Titration mit Titriplex, die zur optimalen Komplexbildung in einem pH-Bereich von 10 - 11 erfolgt, wird das gesamte Zink, das dabei dem Indikator wieder entzogen wird, komplex gebunden. Am Titrationsendpunkt tritt die grüne Farbe des reinen Mischindikators hervor.

Nach dieser Methode wird seit 1962 an der Medizinischen Klinik Calcium im Serum, Urin und Stuhl bestimmt. Sie eignet sich gut zur Bestimmung des Calciums im Urin, wobei nur bei Hyper-

calciurie eine Verdünnung des Materials zu empfehlen ist. Nach den eigenen Erfahrungen ist bei genügender Übung und bei ständiger Kontrolle der Reagenzien (z.B. wurden bei Feuchtwerden der Indikator-Puffersubstanz unbrauchbare Ergebnisse gewonnen) die Störanfälligkeit der Methode relativ gering, worin ein großer Vorteil liegt; dafür läßt die Genauigkeit, auch für den Routinegebrauch, zu wünschen übrig. Die Normalwerte liegen nach den eigenen Erfahrungen deutlich niedriger als bei der flammenphotometrischen Bestimmung; in einzelnen Fällen wird das Calcium zu niedrig bestimmt, weil sich der Niederschlag, das aus dem Serum gefällte Calcium-oxalat, in der dazu verwendeten HCl nicht vollständig löst. Das scheint von der Beschaffenheit des Serums bzw. von der Zusammensetzung der Serumweißkörper abzuhängen. Eine weitere Möglichkeit des Calciumverlustes ist durch das Absaugen bzw. Dekantieren des Überstandes nach der Zentrifugation gegeben, obwohl der Niederschlag relativ fest ist. Ein Nachteil der Methode ist ferner die relativ große benötigte Serummenge von 2 (1) ml, was die erwünschten Doppelbestimmungen oft schwierig macht; außerdem belästigt die lange Durchführungsdauer (1-2 Stunden, bei Urin-Untersuchungen oft länger).

b) Modifizierte Methode der colorimetrischen Calciumbestimmung nach WEBSTER (HOEFLMAYR, FRIED u. STADELMANN 1966 (21))

Die Durchführung erfolgte mit den Reagenzien der Fa. HAURY, München, die auch eine genaue Gebrauchsanweisung liefert; später wurden mit selbst hergestellten Reagenzien gleiche Ergebnisse erzielt.

Prinzip: Calcium wird als Chloranilat gefällt. Der Niederschlag wird mit Isopropanol gewaschen und mit Eisen-III-Chlorid gelöst. Die entstandene grau-grüne Farbe des Eisen-Chloranilat-Komplexes wird fotometrisch gemessen und stellt ein Maß für die im Serum bzw. Urin vorhandene Calciummenge dar. Die Methode scheint bei sehr sorgfältiger Durchführung genauer zu sein als die vorige; weitere Vorteile liegen in der relativ raschen und einfachen Durchführbarkeit und in der

geringen Menge des benötigten Serums (0,5 ml). Ein Nachteil ist die Störanfälligkeit der Methode, die durch die Notwendigkeit des zweimaligen Zentrifugierens vergrößert wird und nur durch sehr sorgfältige und geübte Durchführung einigermaßen auszugleichen ist. Auch hier löst sich der Niederschlag oft nur sehr schlecht, was fälschlich zu niedrige Werte ergibt. Nach eigenen Erfahrungen eignet sich die Methode nicht gut zur Calciumbestimmung im Urin, auch wenn die von den Autoren angegebenen Verdünnungen durchgeführt werden; ebenso ist sie nicht zur Calciumbestimmung im Stuhl geeignet, was für Bilanzuntersuchungen ein Nachteil ist.

Da die Manipulationen einen gewissen, wenn auch einfachen Aufwand erfordern, rentiert sich die Anwendung der Methode am besten bei einer größeren Zahl gleichzeitiger Bestimmungen (ähnlich wie bei der folgenden Methode), die durch das Fassungsvermögen der zur Verfügung stehenden Zentrifuge begrenzt wird.

c) Flammenphotometrische Calciumbestimmung mit dem Photometer "EPPENDORF" (58)

Diese Methode, bei der sich durch Verwendung eines Vorkammerzerstäubers die vorherige Veraschung oder Enteiweißung des Serums erübrigt, entspricht der vielerorts verwendeten Bestimmung von Natrium und Kalium im Serum, eine genaue Beschreibung erübrigt sich. Die Bestimmungen wurden im Elektrolytlabor der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg durchgeführt, da das in der Medizinischen Klinik zur Elektrolytbestimmung gebrauchte Photometer nicht für Calciummessungen eingerichtet war. Die Methode scheint sich gut zu Calciumbestimmungen im Serum für den Routinegebrauch zu eignen; für die Calciumbestimmung im Urin ist sie wegen des stark schwankenden Elektrolytgehaltes nicht zuverlässig. Die praktischen Vorteile der Methode lassen sich erst bei einer größeren Zahl von gleichzeitigen Bestimmungen voll ausnutzen: schnelle Durchführbarkeit, relativ geringer Serumverbrauch von 0,5 ml, Wegfall der Fehlerquellen durch unlöslichen Niederschlag und

der Calciumverluste beim Zentrifugieren. Die gewonnenen Werte liegen nach der eigenen Erfahrung im allgemeinen etwas höher als bei Titriplex-Methode.

d) Mikrotitrimetrische Calciumbestimmung im Serum nach SIEGMUND u. DULCE 1960 (49)

Es handelt sich um eine Mikromodifikation der 1952 von ELLIOT¹⁾ angegebenen direkten Calciumtitration mit ÄDTE ohne vorherige Fällung.

Prinzip: Serum-Calcium wird quantitativ an Murexid zu einem violetten Farbstoff gebunden. Durch Titration mit Titriplex-III-Lösung (ÄDTE) bekannter Konzentration, die Calcium stöchiometrisch chelatartig bindet, werden dem Calcium-Murexid die Calciumionen wieder entrissen. Sind alle Calciumionen an Titriplex gebunden, schlägt die Farbe von violett nach rot um. Dieser Umschlagspunkt wird photometrisch bei 477 nm ermittelt. Die bis zum Umschlagspunkt verbrauchten μ l Titriplexlösung entnimmt man der graphischen Darstellung des Titrationsverlaufes. Aus den Meßwerten resultieren zwei in stumpfem Winkel zueinander stehende Geraden, deren Schnittpunkt der Äquivalenzpunkt der Titration ist.

Ein Vorteil der Methode, die bei guter Übung genauer zu sein scheint als die vorher genannten, liegt in der geringen benötigten Serummenge von nur 0,1 ml, was allerdings eine möglichst baldige Verarbeitung des frisch gewonnenen Serums erfordert, weil der sonst durch Schichtenbildung (oben wenig, unten viel Ca) zu erwartende Fehler relativ größer sein muß als bei den vorigen Methoden. Für jede einzelne Bestimmung werden 10-15 Minuten benötigt, durch eine größere Anzahl gleichzeitiger Bestimmungen ergibt sich hier keine Zeiterparnis. Erforderlich für gute Ergebnisse sind sorgfältiges Arbeiten und eine gute Mikroburette, im eigenen Fall wurde ein Mikrodosimeter verwendet.

Bei Mehrfachbestimmungen mit denselben Seren wurden befriedigende Übereinstimmungen gefunden. Wegen des erforderlichen

¹⁾ zit. bei SIEGMUND & DULCE 1960 (49)

Aufwandes scheint die Methode mehr für wissenschaftliche Untersuchungen als für den klinischen Routinegebrauch geeignet zu sein.

Auf eine Gegenüberstellung der mit den verschiedenen Methoden bei einem Patienten gewonnenen Ergebnisse wurde verzichtet wegen der geringen Gesamtzahl der Fälle, und weil zum Teil mehrere Stunden zwischen den Calciumbestimmungen nach den verschiedenen Methoden lagen. Nach eigener Erfahrung sind bei stundenlangem Stehen auch des frisch nach der Spontangerinnung abzentrifugierten Serums keine zuverlässigen Ergebnisse mehr zu erzielen; in den meisten Fällen sinken die Werte ab. Dieses ist besonders dann der Fall, wenn der Blutkuchen nach der Spontangerinnung länger über dem Serum steht. GRAUL u. RAUSCH fanden 1949 bei Stehenlassen des Blutkuchens über dem Serum bei etwa 100 Doppelbestimmungen einen Abfall der Calciumwerte auf fast 50 % des Ausgangswertes innerhalb von 12 Stunden. In den ersten zwei Stunden verschwanden etwa 1 - 1,5 mg% Calcium aus dem Serum! Da im gleichen Zeitraum der Kaliumgehalt des Serums entsprechend zunahm, wurden diese Veränderungen auf Austauschvorgänge zwischen Serum und Blutkuchen zurückgeführt. Es ist demnach für alle verwendeten Methoden wichtig, möglichst bald nach der Blutgerinnung das Serum zu gewinnen und die Calciumbestimmung durchzuführen. Besonders von Bedeutung ist dieses bei der Serum-Calciumbestimmung nach dem Calciuminfusionstest zur Berechnung der Skeletretention, weil durch Stehenlassen des Serums zu niedrige Werte im Endergebnis eine erhöhte Calciumretention vortäuschen.

Obwohl die Anzahl der untersuchten Personen zu gering ist, um aus den gewonnenen Ergebnissen bindende Schlüsse zu ziehen, wurden doch für alle vier Methoden die üblichen Größen berechnet, die in der nachstehenden Tabelle aufgeführt sind.

Verwendete Symbole: D dichtester oder häufigster Wert
 M Medianwert

$\bar{x}$ arithmetischer Mittelwert
s Standard-Abweichung

Zusammenstellung der mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Serum-Calcium-Normalwerte:

n = Anzahl der untersuchten Personen

- a) komplexometrische Methode mit Titriplex
- b) kolorimetrische Calciumbestimmung (Modifikation n. WEBSTER)
- c) flammenphotometrische Calciumbestimmung
- d) Mikrotitration nach SIEGMUND & DULCE

Tab. 44

Methode	D	M	$\bar{x}$	s	$\bar{x} \pm 2 s$	Grenzen(mg%)	n
a)	9,9	9,75	9,8	0,532	$9,8 \pm 1,0$	8,8 - 10,8	54
b)	9,8	9,75	9,7	0,574	$9,7 \pm 1,1$	8,6 - 10,8	83
c)	9,85	9,9	9,9	0,353	$9,9 \pm 0,7$	9,2 - 10,6	15
d)	9,75	9,8	9,7	0,452	$9,7 \pm 0,9$	8,8 - 10,6	16

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Albright, F. and E.C. Reifenstein jr. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1948
- (2) Atkinson, M.; B.E.C. Nordin and Sh. Sherlock Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. Quat. J. Med. 99: 299-312, 1956
- (3) Avioli, L.; S.W. Lee and J. McDonald The influence of age on the intestinal absorption of ^{47}Ca in normal and osteoporotic women. VII. Internat. Ernährungskongress Hamburg, Aug. 1966
- (4) Bartelheimer, H. Zur metabolischen Osteologie. Internist 11: 551-2, 1966
- (5) Bauditz, W. Altersabhängigkeit der Verweildauer intravenös verabreichten Calciums im Plasma. Z. Ges. Exp. Med. 139: 178-87, 1966
- (6) Baylor, C.H.; H.E. van Alstine, E. Keutmann and S.H. Bassett The fate of intravenously administered Calcium. Effect on urinary calcium and phosphorus, fecal calcium and calcium-phosphorus balance. J. Clin. Invest. 29: 1167, 1950
- (7) Bhandarkar, S.D. and B.E.C. Nordin Effect of low-calcium diet on urinary calcium in osteoporosis. Brit. Med. J. 5272: 145-7, 1962
- (8) Borle, A.B. Kalzium- und Phosphatstoffwechsel. Documenta Geigy, Acta clinica Nr. 2, Basel 1963
- (9) Bour, H.; J.-P. Battesti et G. Schaison Réflexions sur les troubles du métabolisme phosphocalcique dans les cirrhoses. A propos d'un cas avec ostéomalacie dominante et de l'exploration de huit autres cirrhotiques. Presse Méd. 71: 2772-5, 1963
- (10) Caniggia, A.; C. Genari, V. Bianchi and R. Guideri Intestinal absorption of ^{45}Ca in senile osteoporosis. Acta Med. Scand. 173: 613-7, 1963
- (11) Carruthers, B.M.; M. Bruce, H. Copp and H.W. McIntosh Diurnal variation in urinary excretion of calcium and its relation to blood levels. J. Lab. Clin. Med. 63: 959-68, 1964

- (12) Ekblom, K. and R. Hed Calcium studies in partially gastrectomized patients, with special reference to the oral intake of calcium. Acta Med. Scand. 178: 193-201, 1965
- (13) Finlay, J.M.; B.E.C. Nordin and R. Fraser A calcium-infusion test. II. "Four-hour skeletal retention" data for recognition of osteoporosis. Lancet 1: 826-30, 1956
- (14) Frederich, A. et G. Bertagnolio La courbe de décroissance de la calcémie chez le chien après charge veineuse en gluconate de calcium. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses Filiales. (Paris) 158: 1356-9, 1964
- (15) Graul, E.H. und L. Rausch Fehlerkritische Untersuchungen an blutchemischen Bestimmungsmethoden. II. Mitteilung; Ärztl. Wochenschr., 4. Jg., Heft 35/36: 565, 1949
- (16) Haas, H.G. Knochenstoffwechsel- und Parathyreoideaerkrankungen. Ihre Erforschung mittels Calciuminfusionen. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- (17) Haas, H.G. Die Abklärung von Knochenkrankheiten. Internist 11: 558-64, 1966
- (18) Hargreaves, T. and G. Rose The reproducibility of the balance method in man as applied to calcium and phosphorus. Clin. Sci. 28: 537-42, 1965
- (19) Harrison, M.; R. Fraser and G. Mullan Calcium metabolism in osteoporosis. Acute and long-term responses to increased calcium intake. Lancet 1: 1015-9, 1961
- (20) Heaney, R.R. and T.G. Skillman Secretion and excretion of calcium by the human gastrointestinal tract. J. Lab. Clin. Med. 64: 29-41, 1964
- (21) Hoeflmayr, J.; R. Fried u. W. Stadelmann Calciumbestimmung im Serum und Urin. Ärztl. Lab. 10: 127-9, 1964
- (22) Isaksson, B.; B. Lindholm and B. Sjögren Dermal losses of nutrients and their significance for human metabolic balance studies. Acta Med. Scand. 179: Suppl. 445: 416, 1966

- (23) Jowsey, J. and J. Gershon-Cohen Effect of dietary calcium levels on production and reversal of experimental osteoporosis in cats.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116: 437-41, 1964
- (24) Kaye, M. and M. Silverman Calcium metabolism in chronic renal failure. J. Lab. Clin. Med. 66: 535-48, 1965
- (25) Knapp, E.L. Factors influencing urinary excretion of calcium; I. In normal persons. J. Clin. Invest. 26: 182-202, 1947
- (26) Krokowski, E. Deutung und Fehldeutung der postmenopausischen Osteoporose. München. Med. Wschr. 106: 1892-5, 1964
- (27) Kuhlencordt, F. u. F. Lozano-Tonkin Resorptionsstörungen in Beziehung zu calcipenischen Osteopathien. Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 70: 902-8, 1964
- (28) Kuhlencordt, F. Pathogenese und Therapie der Osteoporose. Internist 11: 552-8, 1966
- (29) Lafferty, F.W.; H. Spencer and O.H. Pearson Effects of androgens, estrogens and high calcium intakes on bone formation and resorption in osteoporosis. Amer. J. Med. 36: 514-28, 1964
- (30) Lazor, M.Z.; L. Rosenberg and P. Carbone Studies of calcium metabolism in multiple myeloma with calcium-47 and metabolic balance techniques. J. Clin. Invest. 42: 1238-47, 1963
- (31) Lichtwitz, A.; S. de Séze, R. Parlier, D. Hioco et Ph. Bordier L'absorption du calcium dans les néphrites avec insuffisance rénale. Presse Méd. 69: 2054-6, 1961
- (32) Mac Fadyen, I.J.; B.E. C. Nordin, D.A. Smith, D.J. Wayne & S.L. Rae Effect of variation in dietary calcium on plasma concentration and urinary excretion of calcium. Brit. Med. J. 5428: 161-4, 1965
- (33) Malm, O.J. Intestinal and renal adaptation to alterations in calcium intake. VII. Internat. Ernährungskongreß, Hamburg, 1966

- (34) Mc Donald, S.J.; E.M. Clarkson and H.E. de Wardener
The effect of a large intake of calcium citrate in normal subjects and patients with renal failure. Clin. Sci. 26: 27-39, 1964
- (35) Milhaud, G. and P. Vesin
Calcium metabolism in man with calcium-45: malabsorption syndrome and exsudative enteropathy. Nature (London) 191: 872-4, 1961
- (36) Milhaud, G. and P. Vesin
Hypocalciuria and calcium absorption. Lancet 2: 40, 1963
- (37) Moore, W.T. and L.H. Smith
Experience with a calcium infusion test in parathyroid disease. Metabolism 12: 447-51, 1963
- (38) Niepmann, W.
Experimentelle Untersuchungen zur intestinalen Calcium-Resorption in Abhängigkeit von der Magenacidität beim Menschen. Klin. Wschr. 39: 1064-70, 1961
- (39) Nordin, B.E.C. and R. Fraser
A calcium-infusion test. I. Urinary excretion data for recognition of osteomalacia. Lancet 1: 823-6, 1956
- (40) Nordin, B.E.C.
The pathogenesis of osteoporosis. Lancet 1: 1011, 1961
- (41) Nordin, B.E.C.
Calcium requirements. Brit. Med. J. 5327: 397-8, 1963
- (42) Nordin, B.E.C.
Osteomalazie und Osteoporose. Documenta Geigy, Acta clinica Nr. 2, Basel 1963
- (43) Nordin, B.E.C.
Die Behandlung der Osteoporose. Triangel 7: 273-7, 1964
- (44) Nordin, B.E.C.
Calcium and protein requirements in man. VII. Internat. Ernährungskongreß Hamburg, 1966
- (45) Rose, G.A.
Experiences with the use of interrupted carmine red and continuous chromium sesquioxide marking of human faeces with reference to calcium, phosphorus and magnesium. Gut 5: 274-9, 1964
- (46) Schmuziger, P. u. R. Flury
Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beim multiplen Myelom. Schweiz. Med. Wschr. 92: 1085-90, 1962

- (47) Schwartz, E.; W.V. Chokas and V.A. Panariello Metabolic balance studies of high calcium intake in osteoporosis. Amer. J. Med. 36: 233-49, 1964
- (48) Schwartz, E.; V.A. Panariello and J. Saeli Radioaktive calcium kinetics during high calcium intakes in osteoporosis J. Clin. Invest. 44: 1547-60, 1965
- (49) Siegmund, P. u. H.J. Dulce (Calciumbestimmung im Plasma). Ztschr. f. Physiol.Chem. 320: 149 1960
- (50) Sommerkamp, H.; G. Rodeck u. K. Hupe Zur Klinik und Therapie der renalen Osteopathie. Bruns Beitr. Klin. Chir. 211: 222-30, 1965
- (51) Spencer, H.; J. Menczel, I. Lewin and J. Samachson Absorption of calcium in osteoporosis. Amer. J. Med. 37: 223-34, 1964
- (52) Stanbury, S.W. and G.A. Lumb Parathyroid function in chronic renal failure. Quat. J. Med. XXXV; 137, 1966
- (53) Sullivan, J.F.; H.G. Lankford, H.J. Jenkins and P. Robertson Diuresis in ascitic cirrhotics following infusion of calcium. Amer. J. Med. Sci. 246: 657-62, 1963
- (54) Uehlinger, E. Das Skelett bei Hunger. VII. Internat. Ernährungskongress, Hamburg 1966
- (55) Wassermann, H.H. Calcium and phosphorus interactions in nutrition and physiology. Fed. Proc. 19: 636-42, 1960
- (56) Whedon, G.D. Effects of high calcium intakes on bones, blood and soft tissue; relationship of calcium intakes to balance in Osteoporosis. Fed. Proc. 18: 1112-8, 1959
- (57) Documenta Geigy; Wissenschaftl. Tabellen, 6. Auflage, Basel 1960
- (58) Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden; 10. Aufl., Hrsg. v. E. Merck AG, Darmstadt 1962
- (59) "Mineral or Matrix?"- Leitartikel in: Lancet 1: 538, 1963
- (60) "Hypercalciuria". Leitartikel in: Brit. Med. J. 5434: 671-2, 1965
- (61) Freudenberg, K. Grundriß der medizinischen Statistik. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. 1962

LEBENS LAUF

Ich wurde am 12. 9. 1940 als Tochter des Pfarrers Helmut Helms und seiner Ehefrau Anna geb. Kölzer in Frankfurt/Main geboren. Nach der Grundschule besuchte ich vier Jahre lang den humanistischen Zweig der Wilhelm-von-Oranien-Schule in Dillenburg, anschließend bis zum Abitur am 28. 2. 1960 das Ludwig-Georgs-Gymnasium in Darmstadt. Im Sommersemester 1960 begann ich mit dem Studium der klassischen Philologie in Marburg; seit dem Wintersemester 1960/61 studierte ich Medizin, zunächst drei Semester in Marburg, dann vier Semester in Berlin, anschließend wieder in Marburg. Nach 11 Semestern Fachstudium beendete ich die Ärztliche Prüfung am 1. 9. 1966.

Vom 15. 10. 1966 bis 15. 4. 1967 war ich als Medizinalassistentin an der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg tätig, vom 1. 6. bis 31. 10. 1967 auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Geislingen/Steige und vom 1. 11. 1967 bis 30. 4. 1968 auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Dinkelsbühl. Gegenwärtig arbeite ich wieder auf der Chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses in Geislingen/St., ab 1. 9. 1968 werde ich meine Medizinalassistentenzeit an der Städtischen Kinderklinik in Regensburg beenden.

Hanna Helms

Meine Heimatanschrift lautet: 6101 Traisa
Hügelstr. 11

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Berlin:

Bücherl, Clemens, Dulce, Franke, Gauer, Goerke, Handl, Henneberg, v. Herrath, Herxheimer, v. Kreß, Lax, Loeschke, Maßhoff, v. Oldershausen, Oeser, Selbach, Schmidt, Schütte, Schwarz, Ullrich

in Marburg:

Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Dimroth, Dölle, Drawert, Erhardt, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Jakob, Kessel, Knauff, Lang, Linneweh, Mahr, Martini, Marx, Mattes, Neubauer, Niessing, Petry, Rodenhäuser, Rohen, Sauer, Schleyer, Schmid, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Würterle

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Martini möchte ich für die Ermöglichung der Durchführung meiner Doktorarbeit an seiner Klinik und für die Übernahme des Correferates meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Sauer gebührt mein Dank für die fördernde Anteilnahme an meiner Arbeit und für seine beratende Leitung.

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. H.H. Gossmann, der mir die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab und mir bei allen Fragen und Schwierigkeiten unermüdlich zur Seite stand.

Fräulein I. Thiede danke ich für die Einführung in die verwendete Technik der Calciumbestimmung und für ihre hilfreiche Beratung in labortechnischen Fragen.

